

of ADA2 deficiency: vasculitis, auto-inflammatory disease and immunodeficiency: a literature review of 135 cases from literature. *Rev. Med. Interne.* 2018; 39 (4): 297–306.

84. Hashem H, Kumar AR, Müller I, Babor F, Bredius R, Dalal J, Hsu AP, Holland SM, Hickstein DD, Jolles S, Krance R, Sasa G, Taskinen M, Koskenvuo M, Saarela J, van Montfrans J, Wilson K, Bosch B, Moens L, Hershfield M, Meyts I. Deficiency of Adenosine Deaminase Type 2 Foundation. Hematopoietic stem cell transplantation rescues the hematological, immunological and vascular phenotype in DADA2. *Blood.* 2017; 130 (24): 2682–2688.

85. Барабанова О.В., Коноплева Е.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю. Периодические синдромы. Трудный пациент. 2007; 2: 46–52.

86. Jaravello W, Pomagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy of PFAPA syndrome randomized study. *J. Pediatr.* 2009; 155: 230–233.

87. Кузьмина Н.Н., Мовсян Г.Р. PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) – периодическая лихорадка, афтозный стоматит, шейный аденит или синдром Маршалла у детей. Научно-практическая ревматология. 2005; 5: 80–89.

88. Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Федоров Е.С. Аутовоспалительные синдромы – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии. *Педиатрия.* 2012; 91 (5): 120–132.

89. Bleckwenn M, Sommer B, Weckbecker K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis manifested as painful clavicular swelling: a case report. *BMC Research Notes.* 2014; 7: 786.

90. Hedrich CM, Hahn G, Girschick HJ. A clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Clin. Immunol.* 2013; 9 (9): 845–854.

91. Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, Grote V, Diebold J, Jansson V, Schneider K, Belohradsky BH. Classification of Non Bacterial Osteitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (1): 154–160.

92. Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N, Woo P. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology.* 2010; 49: 1505–1512.

93. Piddo C, Reed MH, Black GB. Premature epiphyseal fusion and degenerative arthritis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol.* 2000 Feb; 29 (2): 94–96.

© Жолобова Е.С., Попова Е.Ю., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-234-241

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-234-241>

Е.С. Жолобова, Е.Ю. Попова

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ



Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО) – редко встречающееся в практике детского ревматолога заболевание, характеризующееся преимущественным поражением метафизов длинных трубчатых костей. В настоящем обзоре обсуждаются возможные клинические проявления и наиболее информативные инструментальные методы визуализации, необходимые для ранней диагностики ХРМО. Во избежание нежелательного назначения антибиотиков и хирургических вмешательств ХРМО необходимо дифференцировать со многими инфекционными, генетическими и онкологическими заболеваниями. Особое внимание в данном обзоре уделяется тактике лечения пациентов с ХРМО на основании последних международных рекомендаций и практического опыта отечественных ревматологов.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, хронический небактериальный остеомиелит, аутовоспаление, клинические проявления, диагностика, лечение.

Цит.: Е.С. Жолобова, Е.Ю. Попова. Современный взгляд на хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит. *Педиатрия.* 2019; 98 (3): 234–241.

Е.С. Zholobova, E.Yu. Popova

MODERN VIEW ON CHRONIC RECURRENT MULTIFOCAL OSTEOMYELITIS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Жолобова Елена Спартаковна – д.м.н., проф. каф. детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
 Адрес: Россия, 119881, г Москва, ул. Б. Пироговская, 19, стр. 1
 Тел.: (499) 248-40-41,
 E-mail: zholobova_1959@mail.ru
 Статья поступила 30.04.19,
 принята к печати 20.05.19.

Contact Information:

Zholobova Elena Spartakovna – MD., prof. of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
 Address: Russia, 119881, Moscow, B. Pirogovskaya str., 19/1
 Tel.: (499) 248-40-41,
 E-mail: zholobova_1959@mail.ru
 Received on Apr. 30, 2019,
 submitted for publication on May 20, 2019.

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) is a rare disease in pediatric rheumatologist's practice, characterized by a primary lesion of long tubular bones metaphyses. This review discusses possible clinical manifestations and the most informative instrumental imaging techniques required for early CRMO diagnosis. To avoid unwanted prescription of antibiotics and surgical interventions, CRMO must be differentiated from many infectious, genetic and oncological diseases. This review focuses on the tactics of treating patients with CRMO based on the latest international recommendations and practical experience of Russian rheumatologists.

Keywords: chronic recurrent multifocal osteomyelitis, chronic non-bacterial osteomyelitis, autoinflammation, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Quote: E.S. Zholobova, E.Yu. Popova. Modern view on chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 234–241.

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО) – аутовоспалительное заболевание костной ткани, встречающееся преимущественно в детском и юношеском возрасте, характеризующееся образованием очагов асептического воспаления чаще в зоне метафизов длинных трубчатых костей, позвоночника, ключиц, реже другой локализации [1]. ХРМО представляет наиболее тяжелую форму хронического небактериального остеомиелита (ХНО). В настоящее время в литературе встречаются термины как хронического небактериального остеомиелита (ХНО), так и хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита (ХРМО) – варианта ХНО, предполагающие наличие нескольких очагов небактериального остеомиелита. В настоящем обзоре предлагается использование объединяющего термина ХНО (ХРМО). С момента первого описания А. Giedion и соавт. в 1972 г. [2] считалось, что ХНО (ХРМО) – исключительно редкая патология, заболеваемость которой составляет приблизительно 1 на 1 000 000 [3]. Однако в моноцентровом ретроспективном исследовании А. Schnabel и соавт. за период с 2004 по 2014 гг. первичная заболеваемость ХНО (ХРМО) оказалась сопоставимой с первичной заболеваемостью различными формами бактериального остеомиелита [4]. Подобные результаты были получены и М.М. Костином и соавт. [5]. Пик заболеваемости ХНО (ХРМО) приходится на возраст 7–12 лет, в 2 раза чаще болезнь встречается у девочек [3, 6]. Однако в редких случаях заболевание может впервые проявиться и во взрослом возрасте [6–8]. В МКБ 10 ХРМО входит в группу М86.3 «Хронический многоочаговый остеомиелит».

ХНО (ХРМО) – редко встречающееся в практике педиатра и ревматолога заболевание, трудно поддающееся ранней диагностике ввиду отсутствия специфических проявлений и маркеров. Между тем именно точная и своевременная постановка диагноза позволяет избежать необоснованного назначения антибиотиков, проведения биопсий и хирургических вмешательств. На данный момент не существует рандомизированных мультицентровых исследований ХНО (ХРМО) ввиду крайне малой частоты заболеваемости, а протоколы по лечению пациентов с ХНО (ХРМО) находятся в стадии разработки. В этих условиях качество оказания медицинской помощи пациентам с ХНО (ХРМО) в большей

степени зависит от грамотности лечащего врача. Исторически сложилось, что ХНО (ХРМО) из-за многообразия клинических проявлений называли по-разному. А. Giedion, впервые описавший это заболевание, дал ему название «симметричный мультифокальный остеомиелит» [2]. По мере дальнейшего накопления данных выяснилось, что заболевание может проявляться и в виде единственного очага в организме, что привело в дальнейшем к пересмотру термина [6]. В настоящее время именно ХНО принято считать обобщающим термином [6]. В зависимости от локализации процесса и наличия внескостных проявлений использовались, а в ряде случаев продолжают использоваться такие названия, как «хронический склерозирующий остеоит», «склерозирующий остеомиелит Гарре», «поражение костей при фульминантной форме акне», «грудино-ключичный пустулезный остеоит», «SAPHO-синдром» [6].

Патофизиология

В патогенезе аутовоспалительных заболеваний ключевую роль играет неадекватная активация врожденного звена иммунитета в отсутствие высокого титра антител и изначального вовлечения в процесс аутореактивных лимфоцитов [1]. Несмотря на то, что точный патогенез ХНО (ХРМО) неизвестен, ведутся активные поиски наиболее специфичного для этого заболевания биомаркера. Неспецифические маркеры воспаления – С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) отражают степень активности воспалительного процесса в организме, в т.ч. и при ХНО (ХРМО). В 2015 г. S. Hofmann и соавт. установили, что у больных ХРМО повышен уровень 9 маркеров (IL12, эотаксин, IL1RA, sIL2R, IL6, MCP-1, MIG, MIP-1b и RANTES) [9]. Резорбция и ремоделирование кости при ХНО (ХРМО) может быть результатом несбалансированной экспрессии цитокинов клетками врожденного иммунитета и дальнейшей активации остеокластов [9]. В исследовании S. Hofmann и соавт. в моноцитах, выделенных у больных ХРМО, экспрессировался повышенный уровень провоспалительных цитокинов IL1 β , IL6, TNF α и IL20, в то время как противовоспалительные цитокины IL10 и IL19 в большинстве случаев не определялись вовсе [10]. Потеря баланса между экспрессией про- и противовоспалительных цитокинов приводит к усилению взаимодей-

ствий между рецептором, активирующим NF-κB (RANK), и его растворимым лигандом RANKL в клетках-предшественниках остеокластов [11]. Это приводит к дальнейшей дифференцировке и активации остеокластов, что является ведущей причиной резорбции кости при ХНО (ХРМО) [11]. Примечательно, что в пролиферативную фазу развития воспаления зачастую происходит компенсаторная неадекватная активация остеобластов, приводящая к нарушению цитоархитектоники костной ткани и развитию гиперостоза. Существует также предположение, что процессы активного асептического воспаления при ХНО (ХРМО) могут запускать развитие ряда ревматических заболеваний, таких как анкилозирующий спондилоартрит [1], псориаз [12], ювенильный идиопатический артрит, АНЦА-ассоциированный васкулит [13], неспецифический аортоартериит Такаясу [14], аутоиммунный панникулит [15]. Выявляется относительно высокая коморбидность ХНО (ХРМО) с воспалительными заболеваниями кишечника (10%) [16], псориазом и ладонно-подшвенным пустулезом (8%) и тяжелыми формами акне (10%), часто встречающимися в контексте SAPHO-синдрома [1, 17, 18].

В настоящее время активно обсуждается роль *Cutibacterium acnes* (ранее *Propioni bacterium*) в патогенезе аутовоспалительных заболеваний костей [19, 20]. При проведении чрескожных биопсий костной ткани для уточнения диагноза ХНО или чаще SAPHO-синдрома присутствие *Cutibacterium acnes* в биопсийном материале считалось результатом контаминации [21]. Однако P. Zimmermann и соавт. сообщают, что *Cutibacterium acnes* в ряде случаев обнаруживаются и при открытой, интраоперационной, биопсии, что исключает случайное попадание представителей микрофлоры кожи в препарат кости [21]. Согласно одной из теорий, доказывающих свою состоятельность в ряде экспериментов на мышцах, *Cutibacterium acnes* может выступать в роли триггера хронических аутовоспалительных заболеваний костей с гиперпродукцией IL1β, IL18 и TNFα [21].

Патоморфологическая картина

В наиболее сложных случаях дифференциального диагноза до сих пор используется биопсия кости [6]. При микроскопическом исследовании биоптатов из очага хронического асептического воспаления выявляется преимущественно лимфоплазмодитарная инфильтрация без признаков некроза, в отличие от преимущественно нейтрофильного инфильтрата и выраженного некроза при бактериальном остеомиелите [4]. Тем не менее микроскопическая картина бактериального и небактериального остеомиелита может быть очень схожей на определенном этапе развития воспаления, и тогда единственным отличительным признаком ХНО (ХРМО) будет являться отсутствие патогена в исследуемом

фокусе кости [22]. В очагах с резко выраженными явлениями воспаления определяется склероз мелких сосудов системы, питающей артерии, местами с тромбозом и картиной, описываемой в литературе как «луковичный» склероз [23]. В перифокальной области отмечаются явления перестройки, полнокровия и лакунарного рассасывания [23].

Клиническая картина

Согласно статистическим данным, представленным M. Oliver и соавт., среднее время, проходящее от первых клинических проявлений до постановки диагноза ХНО (ХРМО), равняется 2 годам [24]. 89% пациентов не обращаются к ревматологу в течение года со времени появления первых симптомов. Такое позднее диагностирование ХНО (ХРМО) связано с постепенным развитием болевого синдрома, минимальным количеством клинических проявлений болезни и малой осведомленностью врачей о данной патологии [25].

Клинические проявления ХНО (ХРМО) крайне разнообразны: от асимптоматических форм или единственного очага асептического воспаления легкой степени до множественного поражения с активной деструкцией костной ткани [1, 6]. При ХНО (ХРМО) в основном поражаются метафизы длинных трубчатых костей, позвоночник, тазовые кости или кости верхних конечностей, ключицы, грудина, ребра, нижняя челюсть; реже – кости основания черепа, кистей и стоп [1, 28, 29]. Как правило, поражение костей при ХРМО имеет множественный характер: при первичном обследовании пациента могут выявляться 20 и более патологических очагов в разных отделах скелета [3, 29]. К клиническим признакам активного воспалительного процесса в костях при ХНО (ХРМО) относятся боли преимущественно в ночное время, припухлость над пораженной областью, общая слабость [1], нередко наблюдается лихорадка [1, 3]. В других случаях, когда происходит вовлечение в воспалительный процесс поверхностно расположенных слоев кости, выявляются местное покраснение кожных покровов и локальная гипертермия околоуставной области [6]. В этом случае первичная манифестация ХНО (ХРМО) может сопровождаться острой пульсирующей болью [6]. Дополнительные симптомы могут быть обусловлены воспалением периферических нервов и/или сосудов, кожи и, особенно, синовиальных оболочек [1]. Примерно у 40% пациентов с ХРМО наблюдается вовлечение в воспалительный процесс суставов, что проявляется их припухлостью и ограничением подвижности. Эти симптомы могут наблюдаться как в суставах, непосредственно прилежащих к очагу воспаления кости, так и относительно удаленных от него. Примечательно, что даже без явлений активного артрита у многих пациентов наблюдается ограничение подвижности в суставах [6].

Развитие артрита и болей в суставах приводят пациентов с ХНО (ХРМО) к ревматологу.

Осложнения

В большинстве случаев исход ХНО (ХРМО) благоприятный, поскольку основные проявления заболевания исчезают по мере закрытия зон роста в метафизах костей [29]. Однако стоит помнить о возможности переломов и деформации костей в местах имевшейся в разгар ХНО (ХРМО) резорбции костной ткани [1]. Нередко результатом воспалительного процесса в метафизах костей нижней конечности является различие в длине ног, что в отсутствие своевременного ортопедического лечения может привести к развитию кифосколиоза [28–30]. Особо опасным осложнением ХРМО может стать компрессионный перелом позвоночника [1]. Согласно наблюдениям А.А. Очкуренко, у ряда больных с поражением позвоночника развивается вторичный корешковый синдром [31].

Дифференциальный диагноз

Своевременная постановка диагноза ХНО (ХРМО) крайне важна для того, чтобы начать адекватную терапию, избежать неоправданного проведения биопсии [32], оперативных вмешательств и назначения пациенту антибактериальных средств [27, 33].

Дифференциальную диагностику ХНО (ХРМО) проводят с остеомиелитом инфекционной природы (туберкулезной [33], бруцеллезной [34], хроническим остеомиелитом при брюшном тифе [35], болезни кошачьих царапин [36], с остеомиелитом, вызванным *Kingella kingae* [37]). Необходимо исключить ряд генетических заболеваний: синдром Маджида [38], херувизм [17], дефицит антагониста рецептора IL1 (DIRA) [17], гипофосфатазию [39]; заболевания из группы ювенильных артритов [40]; доброкачественные новообразования кости: остеоид-остеому [41], остеобластому [3]; злокачественные опухоли: остеосаркому [42], саркому Юинга [3], нейробластому [43]; а также гемобластозы (лейкемию [29], лимфому [44], гистиоцитоз из клеток Лангерганса [43]).



Рис. 1. Рентгенографические признаки выраженной периостальной реакции у пациента с ХРМО.

Метафиз лучевой кости слева увеличен в объеме, структура уплотнена с очагами просветления: явления остеохондрита. В диафизе – периостоз, в локтевой кости – более выражено. Такая же картина во II пястной кости справа (из архива Е.С. Жолобовой).



Рис. 2. МРТ голеностопных суставов с захватом стоп и проксимальных отделов голеней.

В течение последнего десятилетия критерии диагностики ХНО по А. Jansson не утратили своей актуальности [45] (табл. 1).

Существует также и балльная шкала диагностики ХНО по А. Jansson и соавт. [45], однако она не нашла широкого клинического применения.

Диагностические исследования с визуализацией

Рентгенографическое исследование имеет крайне важное значение для постановки диагноза ХНО (ХРМО) у детей. При первом рентгенологическом исследовании ХРМО А. Giedion

Таблица 1

Диагностические критерии ХНО по А. Jansson и соавт. (2007)

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> • Разрежение, деструкция костной ткани, остеолитизис, остеосклероз костей, периостальная реакция, выявляемые при рентгенологических исследованиях • Мультифокальные поражения скелета • Папуло-пальмарный пустулез или псориаз • Отрицательный результат посевов крови и содержимого, полученного при биопсии кости 	<ul style="list-style-type: none"> • Общее самочувствие страдает незначительно • Нормальные показатели крови или незначительные изменения СРБ и СОЭ • Длительность заболевания более 6 месяцев • Гиперостоз • Ассоциированные аутоиммунные заболевания, кроме папуло-пальмарного пустулеза или псориаза • Отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям, аутовоспалительным заболеваниям или ХНО
<p>Для постановки диагноза ХНО достаточно двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев</p>	

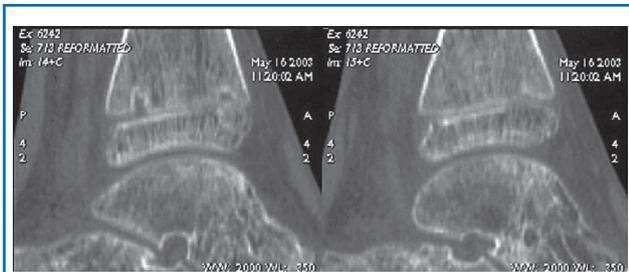


Рис. 3. КТ голеностопных суставов у пациента с активным ХРМО.

и соавт. в 1972 г. [2] было представлено описание крупных очагов остеолита в зоне поражения костной ткани. Дальнейшие исследования позволили установить более ранние изменения костной ткани при ХРМО в области метафизов, ближе к зоне роста кости, наблюдаются множественные мелкие очаги остеолита, окруженные склеротическим ободком, без признаков образования костных секвестров. Периостальная реакция выявляется при ХРМО лишь в крайне редких случаях [22] (рис. 1).

Стоит однако отметить, что такие изменения наблюдаются не всегда, и раннюю стадию ХНО (ХРМО) бывает крайне трудно выявить с помощью одного только рентгенологического исследования [46]. Магнитно-резонансная томография (МРТ), по сравнению с рентгенологическим исследованием, обладает рядом явных преимуществ, для диагностики ХНО (ХРМО) у детей [29]. Во-первых, безопасность метода за счет отсутствия радиационного воздействия; во-вторых, МРТ позволяет оценить состояние мягких тканей вокруг очага поражения кости [47] (рис. 2). Для усиления МРТ-изображения в очагах воспаления в кости успешно используются контрастные вещества на основе гадолиния [29]. Согласно S. Wintrich и соавт., в настоящее время проведение МРТ практически полностью вытесняет необходимость биопсии в диагностике ХНО/ХРМО [48].

Остеосцинтиграфическое исследование показало себя как очень эффективный метод выявления воспалительных очагов в костной ткани даже в доклинический период развития ХНО (ХРМО) [49]. При подозрении на ХНО (ХРМО) оптимальным сочетанием методов визуализации в отношении информативности и стоимости исследования является остеосцинтиграфия всего тела с последующим МРТ-исследованием в области выявленного поражения кости. Стоит однако помнить, что при проведении остеосцинтиграфии пациент подвергается радиационному облучению [6]. Компьютерная томография (КТ) в диагностике ХНО (ХРМО) имеет сравнительно ограниченное применение. Этот метод наиболее информативен для выявления уже сформировавшихся очагов склероза, разрастания кости или, наоборот, ее рассасывания [6] (рис. 3). Его преимуществом является то, что он позволяет построить трехмерное изображение поврежден-

ного участка кости перед проведением биопсии, а недостатком – большая лучевая нагрузка [6].

В настоящее время ведутся пилотные исследования по применению метода инфракрасной визуализации у пациентов с активным ХНО (ХРМО) [50]. Метод основан на местном повышении температуры в области воспаления костной ткани. Как сообщают Y. Zhao и соавт., этот безопасный для пациента, быстрый и относительно дешевый метод позволяет выявить очаги воспаления в периоды обострения ХНО (ХРМО) [50].

Лечение

В качестве первой линии терапии при ХНО (ХРМО) используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [51]. M. Daniels и соавт. доказали, что НПВП, помимо ингибирования циклооксигеназы 1-го и 2-го типа (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), проявляют подавляющий эффект на действие инфламмасом, а, значит, и секреции $IL1\beta$ [52]. НПВП купируют признаки острого воспаления в случаях, когда еще не выявляется нарушений структурной целостности костной ткани, однако были доказаны неэффективны для достижения долгосрочной ремиссии у большинства пациентов [53, 55]. Специалисты Североамериканского Исследовательского Альянса по Детской Ревматологии (SARRA) утверждают, что монотерапия НПВП у пациентов с ХНО (ХРМО) с активным повреждением позвоночника недопустима [54]. Так, в 2018 г. ими был разработан Единый план лечения пациентов с активным ХНО (ХРМО), не отвечающих на монотерапию НПВП и/или имеющих признаки поражения позвоночника (табл. 2) [54]. Критерием активности ХНО (ХРМО) является наличие постоянной боли и/или местного повышения температуры и/или наличие отека кости в очаге поражения, выявленного при помощи МРТ. Заключение о неэффективности лечения НПВП может ставиться в случае применения препаратов данной группы не менее 4 недель. В рамках разработки рекомендаций специалистами SARRA было проанализировано 398 статей с 1966 по 2015 гг., в которых были описаны клинические случаи и результаты лечения пациентов с ХНО (ХРМО). Авторы отмечают, что данный план лечения носит лишь рекомендательный характер, и каждый лечащий врач вправе назначить иную терапию в отношении конкретного пациента.

В качестве второй линии терапии используются ингибиторы $TNF\alpha$ и бисфосфонаты. Биологические препараты, направленные на подавление провоспалительного действия $TNF\alpha$, нашли широкое применение для лечения различных аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний. Эффективность ингибиторов $TNF\alpha$ при патологической резорбции кости обусловлена подавляющим действием в отношении клеток-предшественников остеокластов и активирующим – в отношении остеобластов [55].

Предложенный CARRA план лечения пациентов с ХНО (ХРМО), в отношении которых монотерапия НПВП оказалась неэффективной

<p>Лечение А. Болезнь-модифицирующие противоревматоидные средства (БМАРП) Метотрексат (внутри или подкожно): 15 мг/м² (макс. – 25 мг/доза) в неделю ИЛИ Сульфасалазин (внутри): 50 мг/кг/сут (макс. 1500 мг/доза) – по ½ дозы дважды в сутки</p>
<p>Лечение Б. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) Ингибиторы TNFα с метотрексатом или без него Адалimumаб (подкожно): 20 мг 1 раз/2 нед для пациентов с массой тела 15–30 кг; 40 мг 1 раз/2 нед для пациентов массой \geq30 кг. Режим введения может учащаться до 1 раза/1 нед ИЛИ Этанерцепт (подкожно): 0,8 мг/кг (макс. – 50 мг/доза) 1 раз/1 нед. Можно вводить по ½ дозы 2 раза/1 нед ИЛИ Инфликсимаб* (внутривенно): 5–10 мг/кг (макс. – 1000 мг/доза) на 0,2,6 неделю, затем – 1 раз/4–8 недель ИЛИ Другой ГИБП, предписанный лечащим врачом Дополнительно: одновременное использование метотрексата (возможно использование меньших доз, чем при монотерапии, например, 5–10 мг/м²) *В России инфликсимаб рекомендован для лечения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с 6 лет, в детской ревматологии не зарегистрирован</p>
<p>Лечение В. Бисфосфонаты Памидронат (внутривенно)*: Вариант 1: 1 мг/кг/доза (макс. – 60 мг/доза) 1 раз/мес Вариант 2: 1 мг/кг/доза в течение 3 дней подряд с промежутком 3 месяца ИЛИ Золендроновая кислота (внутривенно): первоначальная доза 0,0125–0,025 мг/кг 1 раз/6 мес. Возможно повышение дозы до 0,05 мг/кг/доза (макс. – 4 мг/доза) *В обоих вариантах возможно использование меньших доз препарата – 0,5 мг/кг в начале лечения. Оба варианта лечения рассчитаны минимум на 3 месяца. Макс. кумулятивная доза – 11,5 мг/кг/год</p>
<p>Выбор любого лечения предполагает возможность применения:</p>
<p>НПВП</p>
<p>Глюкокортикоиды: не более 6 недель за весь период лечения с верхней границей дозы 2 мг/кг/сут (для преднизона 60 мг/сут)</p>

Клиническая практика использования ингибиторов TNF α Y. Zhao и соавт. показала значительное улучшение общего состояния пациентов с ХНО (ХРМО) и положительную динамику изменений пораженных участков костей при МРТ-исследовании сразу после первого применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [56]. Согласно наблюдениям A. Schnabel и соавт., терапия ингибиторами TNF α оказалась эффективной у 5 из 7 пациентов, причем у 3 из них наблюдалась стойкая ремиссия в течение года [51]. Однако D. Kaiser и соавт. сообщают, что лечение ингибиторами TNF α оказалось эффективным только у 2 из 8 пациентов [15]. Столь разные результаты наблюдений показывают необходимость индивидуального подбора лечения для каждого пациента с ХНО (ХРМО). Другим вариантом лечения второй линии является использование бисфосфонатов. Хотя механизм противовоспалительного эффекта бисфосфонатов еще недостаточно ясен, предполагается, что они могут модифицировать выброс провоспалительных цитокинов в очаге разрушения костной ткани, действуя на резидентные макрофаги, остеокласты и фибробласты [55]. Уместность использования бисфосфонатов в качестве терапии второй линии в настоящее время подвергается критике. Согласно M. Roderick и соавт., при лечении памидронатом в течение года у 9 из 13 пациентов наблюдалось исчезновение болевого

синдрома, однако у остальных 4 из них все еще выявлялись признаки ХНО (ХРМО) в активной стадии с образованием новых очагов резорбции костной ткани [57]. Примечательно, что отечественные исследователи М.М. Костик и соавт. сообщают об эффективности использования бисфосфонатов в качестве терапии первой линии у детей с ХНО (ХРМО) с вовлечением в воспалительный процесс позвоночника [58]. Однако авторы обращают внимание на ряд ограничений использования бисфосфонатов для лечения пациентов с ХНО (ХРМО): препараты могут аккумулироваться в костях и оказывать негативный эффект на местный метаболизм, особенно при применении в высоких дозах, бисфосфонаты не одобрены для использования в детском возрасте. Кроме того, в нескольких исследованиях на животных было показано, что применявшиеся незадолго до беременности бисфосфонаты, накопившись в костях и впоследствии медленно высвобождавшиеся из них, оказывали пагубное влияние на остеогенез плода [58]. При длительной терапии бисфосфонатами, во избежание остеопороза, требуется дополнительное применение препаратов кальция и витамина D. Другим побочным эффектом бисфосфонатов в течение первых 3 дней после начала терапии является гриппоподобный синдром, который в исследовании М.М. Костики и соавт. наблюдался у всех без исключения пациентов с ХНО (ХРМО),

что обуславливало необходимость использования жаропонижающих средств и глюкокортикоидов. T. Dietzel и соавт. сообщают о первом случае успешного использования радиотерапии в малых дозах (0,3–0,7 Гр) в качестве дополнительного лечения пациентов с ХРМО. Авторы объясняют положительный эффект радиотерапии на динамику ХРМО уменьшением экспрессии молекул адгезии на клетках эндотелия и, соответственно, миграции моноцитов и лимфоцитов в очаг асептического воспаления [59].

Заключение

ХРМО, наиболее тяжелая форма ХНО, – аутовоспалительное заболевание, относительно редко встречающееся в практике детского ревматолога и требующее сложного диагностического поиска. Из-за отсутствия специфических лабораторных маркеров и патогномоничных симптомов для выявления ХНО (ХРМО) необходимы дополнительные инструментальные методы исследования, наиболее информативные из

которых остеосцинтиграфия и МРТ. Согласно современным международным рекомендациям, монотерапия препаратами первой линии, НПВП, может применяться только в отношении пациентов с легкой формой течения ХНО (ХРМО) без признаков поражения позвоночника. В качестве второй линии терапии активно используются метотрексат и сульфасалазин в сочетании с ГИБП. Бисфосфонаты также доказали свою эффективность в ряде исследований, однако их применение у детей ограничивается большим количеством побочных эффектов. При условии своевременной постановки диагноза и верной тактики лечения ХНО (ХРМО) имеет благоприятный исход, и основные проявления заболевания исчезают ко времени закрытия зон роста в метафизах костей.

Финансирование и конфликт интересов: отсутствуют.

Zholobova E.S.  0000-0002-5339-8169

Ropova E.Yu.  0000-0002-3555-4113

Литература

- Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ, Hedrich CM. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Current Osteoporosis Reports*. 2017; 15 (6): 542–554.
- Giedion A, Holthusen W, Masel L, Vischer D. Subacute and chronic «symmetrical» osteomyelitis. *Ann. Radiol. (Paris)*. 1972; 15 (3): 329–342.
- Chen Z, Cheng L, Feng G. Bone inflammation and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2018; 22 (5): 1380–1386.
- Schnabel A, Range U, Hahn G, Siepmann T, Berner R, Hedrich CM. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatology International*. 2016; 36 (12): 1737–1745.
- Костук М.М., Копчак О.Л., Мушкин А.Ю. Сопоставительный анализ небактериального и острого гематогенного остеомиелита. *Остеопороз и остеопатии*. 2016; 2: 96–97.
- Zhao Y, Ferguson PJ. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis and Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Pediatric Clinics of North America*. 2018; 65 (4): 783–800.
- Sato H, Wada Y, Hasegawa E, Nozawa Y, Nakatsue T, Ito T, Kuroda T, Saeki T, Umezumi H, Suzuki Y, Nakano M, Narita I. Adult-onset Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis with High Intensity of Muscles Detected by Magnetic Resonance Imaging, Successfully Controlled with Tocilizumab. *Internal Medicine*. 2017; 56 (17): 2353–2360.
- Liu Y. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis with FDG Avid Rib Destruction and Extensive Lymphadenopathy. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016; 41 (9): 730–731.
- Hofmann SR, Kubasch AS, Range U, Laass MW, Morbach H, Girschick HJ, Hedrich CM. Serum biomarkers for the diagnosis and monitoring of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rheumatology International*. 2016; 36 (6): 769–779.
- Hofmann SR, Kubasch AS, Ioannidis C, Rösen-Wolff A, Girschick HJ, Morbach H, Hedrich CM. Altered expression of IL-10 family cytokines in monocytes from CRMO patients result in enhanced IL-1 β expression and release. *Clinical Immunology*. 2015; 161 (2): 300–307.
- Hofmann SR, Kapplusch F, Mäbert K, Hedrich CM. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) – a systematic review. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2017; 4 (1): 1–7.
- Epple A, Paffhausen JE, Fink C, Enk A, Sedlaczek O, Haenssle HA. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with psoriatic skin manifestations in a 12-year-old female. *Dermatol. Pract. Concept*. 2018; 8 (4): 297–298.
- Snipaitiene A, Sileikiene R, Klimaite J, Jasinskiene E, Uktveris R, Jankauskaite L. Unusual case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatric Rheumatology*. 2018; 16 (1): 49.
- Shirai T, Hanaoka R, Goto Y, Kojima I, Ishii Y, Hoshi Y, Fujita Y, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Takayasu Arteritis Coexisting with Sclerosing Osteomyelitis. *Internal Medicine*. 2018; 57 (13): 1929–1934.
- Kaiser D, Bolt I, Hofer M, Relly C, Berthet G, Bolz D, Saurenmann T. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatric Rheumatology*. 2015; 13 (1): 25.
- Ramraj R, Chun C, Marcovici P. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Crohn Disease: Complete Resolution with Anti-TNF α Therapy. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018; 67 (3): 1–5.
- Stern SM, Ferguson PJ. Autoinflammatory Bone Diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2013; 39 (4): 735–749.
- Jurik A, Klicman R, Simoni P, Robinson P, Teh J. SAPHO and CRMO: The Value of Imaging. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2018; 22 (2): 207–224.
- Winters R, Tatum SA. Chronic nonbacterial osteomyelitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2014; 22 (4): 332–335.
- Aygun D, Barut K, Camcioglu Y, Kasapcopur O. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a rare skeletal disorder. *BMJ Case Reports*. 2015; 35: 1–3.
- Zimmermann P, Curtis N. The role of Cutibacterium acnes in auto-inflammatory bone disorders. *European Journal of Pediatrics*. 2019; 178 (1): 89–95.
- Queiroz RM, Rocha PHP, Lauar LZ, Costa MJB da, Laguna CB, Oliveira RGG. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis exhibiting predominance of periosteal reaction. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2017; 63 (4): 303–306.
- Горосян Г.Г., Жолобова Е.С., Розвадовская О.С., Михалева Г.В., Перепелова Е.М. Случай хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита у ребенка раннего возраста. *Педиатрия*. 2012; 91 (5): 155–158.
- CARRA SVARD CRMO/CNO work group, Oliver M, Lee TC, Halpern-Felsher B, Murray E, Schwartz R, Zhao Y. Disease burden and social impact of pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis from the patient and family perspective. *Pediatric Rheumatology*. 2018; 16 (1): 1–8.
- Silber CCG, Greschik J, Gesell S, Grote V, Jansson AF. Chronic non-bacterial osteitis from the patient perspective: a health services research through data collected from patient conferences. *BMJ Open*. 2017; 7 (12): 1–9.
- Kumar TKJ, Salim J, Shamsudeen TJ. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis – A Rare Clinical Presentation and Review of Literature. *Journal of Orthopaedic Case Reports*. 2018; 8 (3): 3–6.

27. Camison L, Mai RS, Goldstein JA, Costello BJ, Torok KS, Losee JE. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis of the Mandible: A Diagnostic Challenge. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018; 142 (1): 186–192.
28. Wipff J, Lemelle I, Pajot C, Duquesne A, Lorrot M, Faye A, Bader-Meunier B, Brochard K, Despert V, Grall-Lerosey M, Marot Y, Nouar D, Pagnier A, Quartier P, Deslandre C. A Large National Cohort of French Patients with Chronic Recurrent Multifocal Osteitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 72 (Suppl. 3): A50–A50.
29. Chan BY, Gill KG, Rebsamen SL, Nguyen JC. MR Imaging of Pediatric Bone Marrow. *RadioGraphics*. 2016; 36 (6): 1911–1930.
30. Armstrong A, Upadhyay N, Saxby E, Pryce D, Steele N. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Causing an Acute Scoliosis. *Case Reports in Pediatrics*. 2013; 2013: 1–3.
31. Очкуренко А.А. Хронические воспалительные процессы костей у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999: 34.
32. Pressney I, Saifuddin A. Percutaneous image-guided needle biopsy of clavicle lesions: a retrospective study of diagnostic yield with description of safe biopsy routes in 55 cases. *Skeletal Radiology*. 2015; 44 (4): 497–503.
33. Assari R, Ziaee V, Ahmadinejad Z, Vasei M, Moradinejad M-H. Caseous Granuloma: Tuberculosis or Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis? *Iran J. Pediatr*. 2014; 24 (6): 770–774.
34. Zhang B, Wear DJ, Stojadinovic A, Izadjoo M. Sequential Real-Time PCR Assays Applied to Identification of Genomic Signatures in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissues: A Case Report About Brucella-Induced Osteomyelitis. *Military Medicine*. 2013; 178 (1): 88–94.
35. Stephanie S, Schmalzle SA. Salmonella enterica serovar Typhi osteomyelitis in a young adult with sickle cell and thalassemia traits: A possible association. *ID Cases*. 2019; 15: 1–3.
36. Harry O, Schulert GS, Frenck RW, Shapiro AH, Woltmann JL, Smith JA, Grom AA. Cat-Scratch Disease, a Diagnostic Consideration for Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2018; 24 (5): 287–290.
37. Quick RD, Williams J, Fernandez M, Gottschalk H, Cosgrove P, Kahlden K, Merkel K, Thoreson L, Boswell P, Hauger SB. Improved Diagnosis and Treatment of Bone and Joint Infections Using an Evidence-based Treatment Guideline. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2018; 38 (6): 354–359.
38. Cox AJ, Zhao Y, Ferguson PJ. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis and Related Diseases—Update on Pathogenesis. *Current Rheumatology Reports*. 2017; 19 (4): 18.
39. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, Mughal MZ, Freemont AJ, Whitehouse R, Baidam EM, Coburn SP, Ryan LM, Mumm S. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Mimicked in Childhood Hypophosphatasia. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009; 24 (8): 1493–1505.
40. Cozzi A, Doria A, Gisoni P, Girolomoni G. Skin rash and arthritis a simplified appraisal of less common associations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014; 28 (6): 679–688.
41. Jibri Z, Sah M, Mansour R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicking osteoid osteoma. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2012; 95 (4): 263–266.
42. Bracamonte JD, Roberts CC. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Mimicking Osteosarcoma. *Radiology Case Reports*. 2006; 1 (2): 42–46.
43. Merlini L, Carpentier M, Ferrey S, Anooshiravani M, Poletti P-A, Hanquinet S. Whole-body MRI in children: Would a 3D STIR sequence alone be sufficient for investigating common paediatric conditions? A comparative study. *European Journal of Radiology*. 2017; 88: 155–162.
44. Pham M, Ressler S, Rosenthal A, Kelemen K. Classical Hodgkin lymphoma masquerading as chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2017; 11 (1): 1–4.
45. Kopchak OL, Kostik MM, Mushkin AY. Chronic Non-Bacterial («Sterile») Osteomyelitis in the Practice of Pediatric Rheumatologist, the Contemporary Diagnostic and Treatment Approaches: Literature Review and Own Data Analysis. *Current pediatrics*. 2016; 15 (1): 33–44.
46. Sudoł-Szopińska I, Jans L, Jurik A, Hemke R, Eshed I, Boutry N. Imaging Features of the Juvenile Inflammatory Arthropathies. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2018; 22 (2): 147–165.
47. Greer M-LC. Whole-body magnetic resonance imaging: techniques and non-oncologic indications. *Pediatric Radiology*. 2018; 48 (9): 1348–1363.
48. Wintrich S, Horneff G. Characteristics and outcomes of chronic non-bacterial osteitis in children. *European Journal of Rheumatology*. 2015; 2 (4): 139–142.
49. Acikgoz G, Averill LW. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: typical patterns of bone involvement in whole-body bone scintigraphy. *Nuclear Medicine Communications*. 2014; 35 (8): 797–807.
50. Zhao Y, Iyer RS, Reichley L, Oron AP, Gove NE, Kitch AE, Biswas D, Friedman S, Partridge SC, Wallace CA. A Pilot Study of Infrared Thermal Imaging to Detect Active Bone Lesions in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *Arthritis Care & Research*. 2018. [Accepted article].
51. Schnabel A, Range U, Halh G, Berner R, Hedrich C. Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J. Rheumatol*. 2017; 44 (7): 1058–1065.
52. Daniels MJD, Rivers-Auty J, Schilling T, Spencer NG, Watremez W, Fasolino V, Booth SJ, White CS, Baldwin AG, Freeman S, Wong R, Latta C, Yu S, Jackson J, Fischer N, Koziel V, Pillot T, Bagnall J, Allan SM, Paszek P, Galea J, Harte MK, Eder C, Lawrence CB, Brough D. Fenamate NSAIDs inhibit the NLRP3 inflammasome and protect against Alzheimer's disease in rodent models. *Nature Communications*. 2016; 7: 1–10.
53. Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, Morbach H, Girschick HJ, Hedrich CM. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *The Journal of Rheumatology*. 2016; 43 (11): 1956–1964.
54. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, Cooper AM, Basiaga ML, Vora SS, Lee TC, Fox E, Amarilyo G, Stern SM, Dvergsten JA, Haines KA, Rouster-Stevens KA, Onel KB, Cherian J, Hausman JS, Miettunen P, Cellucci T, Nuruzzaman F, Taneja A, Barron KS, Hollander MC, Lapidus SK, Li SC, Ozen S, Girschick H, Laxer RM, Dedeoglu F, Hedrich CM, Ferguson PJ. The Chronic Nonbacterial Osteomyelitis/Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Study Group and the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Scleroderma, Vasculitis, Autoinflammatory and Rare Diseases Subcommittee. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care & Research*. 2018; 70 (8): 1228–1237.
55. Taddio A, Zennaro F, Pastore S, Cimaz R. An Update on the Pathogenesis and Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Pediatr. Drugs*. 2017; 19 (3): 165–172.
56. Zhao Y, Chauvin NA, Jaramillo D, Burnham JM. Aggressive Therapy Reduces Disease Activity without Skeletal Damage Progression in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *The Journal of Rheumatology*. 2015; 42 (7): 1245–1251.
57. Roderick MR, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) – advancing the diagnosis. *Pediatric Rheumatology*. 2016; 14 (1): 1–5.
58. Kostik MM, Kopchak OL, Chikova IA, Isupova EA, Mushkin AY. Comparison of different treatment approaches of pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis. *Rheumatology International*. 2019; 39 (1): 89–96.
59. Dietzel CT, Schäfer C, Vordermark D. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis using low-dose radiotherapy: A case report. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2017; 193 (3): 229–233.