

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 7.09.2020
Принята к печати 30.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-76-84

Хронический небактериальный остеомиелит: опыт одного Центра

А.Л. Козлова, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Деордиева, А.А. Роппельт, Н.Ю. Кан, О.А. Швеца, А.А. Моисеева, С.А. Дибирова, А.Л. Хорева, А.А. Мухина, Ю.А. Родина, Н.А. Большаков, А.П. Щербakov, А.Н. Ремизов, Г.В. Терещенко, В.Ю. Рошин, Д.М. Коновалов, Ю.Н. Ликарь, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Козлова Анна Леонидовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения иммунодефицита ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: annamax-99@mail.ru

Хронический небактериальный остеомиелит (ХНО) – редкое аутовоспалительное заболевание из группы мультифакториальных заболеваний. Характеризуется неинфекционным рецидивирующим поражением костной ткани, как правило, манифестирующим в детском возрасте. Целью данного исследования явилось проведение анализа клинических, лабораторных, радиологических и гистологических данных 33 пациентов (12 мальчиков, 21 девочка) с диагнозом: хронический небактериальный остеомиелит. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были госпитализированы 25/33 пациентов с подозрением на течение неопластического процесса костной ткани. Медиана возраста манифестации ХНО составила 9,6 года. Мультиочаговая форма заболевания зафиксирована в 24/33 случаях. У 5 пациентов отмечались фебрильные подъемы температуры тела. Все пациенты получили терапию нестероидными противовоспалительными средствами, на фоне которой в 4/33 случаях удалось достигнуть лекарственной ремиссии, в 19/29 – ремиссия была достигнута на фоне терапии золедроновой кислотой. Десять из 29 пациентов в последующем получили антицитокиновую терапию (адалимумаб), ремиссия была достигнута в 9 случаях. У 1/10 пациента стабилизация состояния была достигнута только на комбинации терапии метотрексатом и канакинумабом.

Ключевые слова: аутовоспалительные синдромы, хронический небактериальный остеомиелит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, бисфосфонаты, ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, дети

Козлова А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4 приложение): 76–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-76-84

Chronic nonbacterial osteomyelitis: single center experience

A.L.Kozlova, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, N.B.Kuzmenko, E.A. Deordieva A.A. Poppelt, N.Yu. Kan, O.A Shvets, A.A. Moiseeva, S.A. Dibirova, A.L. Horeva, Yu.A.Rodina, A.A.Muchina, N.A. Bolshakov, A.P. Shcherbakov, A.N.Remizov, G.V. Tereshchenko, V.Yu. Roshchin, D.M. Kononov, Yu.N. Likar, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) is a rare autoinflammatory disease from the group of multifactorial diseases. It is characterized by non-infectious recurrent bone lesions, usually manifesting in childhood. The aim of this study was to analyze the clinical, laboratory, radiological and histological data of 33 patients (12 boys, 21 girls) with a diagnosis of chronic nonbacterial osteomyelitis. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 25/33 patients were hospitalized to the Center with suspected neoplastic disease bone. The median age of CNO manifestation was 9.6 years. 24/33 had a multi-focal form of the disease. 5 patients had fever. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were the first therapy for all patients, achieving clinical remission in 4 cases. Zoledronic acid were used in 29 patients with remission in 19, adalimumab in 10 patient with remission in 9. In one patient stabilization was achieved only with the combination of methotrexate and canakinumab therapy.

Key words: autoinflammatory syndromes, chronic nonbacterial osteomyelitis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, bisphosphonates, tumor necrosis factor alpha inhibitors, children

Kozlova A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4 suppl): 76–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-76-84

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 7.09.2020
Accepted 30.09.2020

Correspondence:

Anna L. Kozlova, Cand. Med. Sci., a senior researcher at the Department of Treatment Optimization for Immunodeficiencies, Department of Immunology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: annamax-99@mail.ru

Хронический небактериальный остеомиелит (ХНО) – это разнородная группа аутовоспалительных заболеваний, характеризующихся хроническим неинфекционным воспалительным поражением костной ткани с единичным или множественными очагами поражения, склонное к рецидивированию [1–5]. Как правило, заболевание имеет полигенный характер и проявляется изоли-

рованным поражением костей, однако в случае сочетания с кожными симптомами в виде пальмарно-подошвенного пустулеза, акне, псориаза носит название синдрома SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) [2]. Существуют также моногенные аутовоспалительные синдромы с поражением костной ткани, такие как синдром DIRA (Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist), синдром PAID

(PSTPIP1-associated inflammatory disease), синдром Маджита (Majeed syndrome), Херувизм (Cherubism) [2, 6–16] и др.

Как правило, ХНО является детским заболеванием со средним возрастом его начала 10 лет и большей частотой встречаемости среди девочек [1, 3, 17, 18]. Боль, часто с припухлостью в месте поражения кости, является характерным симптомом. Очаги в 75% случаев локализуются в метафизах костей [19, 20]. Чаще всего поражаются ключица, кости таза, позвоночник и нижняя челюсть [1–4, 21]. Пациенты иногда имеют сопутствующие воспалительные заболевания: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, псориаз, артрит и т. д. [3, 22].

Несмотря на научные разработки последних лет, точные патогенетические механизмы хронического небактериального остеомиелита остаются до конца не изученными.

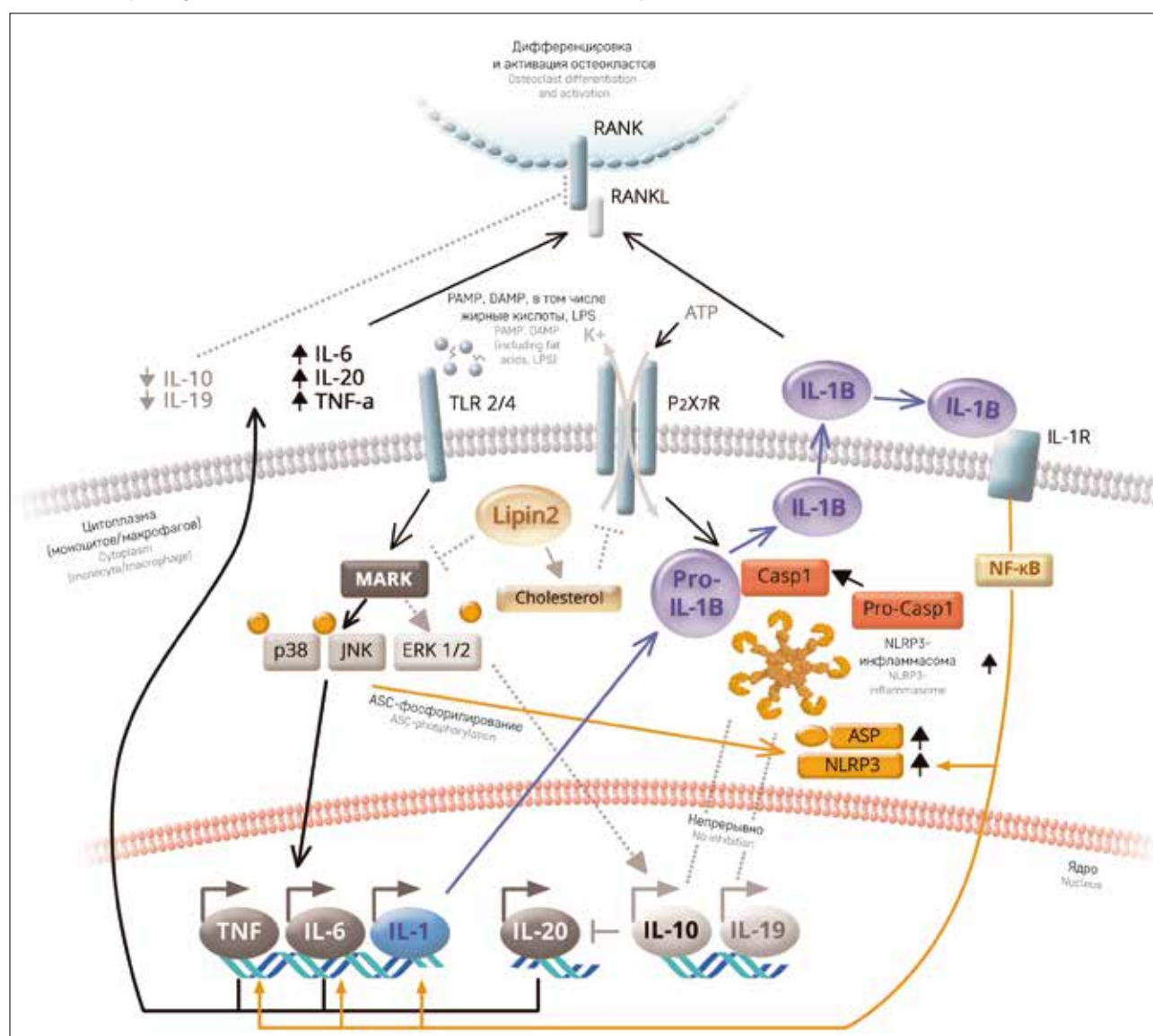
Предполагается, что в его основе лежит дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами (рисунк 1) [23–26].

Так, было показано, что моноциты пациентов с ХНО не отвечают экспрессией интерлейкина (ИЛ)-10 на стимуляцию Toll-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) липополисахаридом (lipopolysaccharide, LPS) [27, 28]. В отсутствие противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-19 экспрессия провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-20 и ИЛ-1 β увеличивает взаимодействие мембранных рецепторов RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) с их растворимым лигандом RANKL (RANK ligand) на клетках-предшественниках остеокластов, индуцирует их дифференцировку и активацию, приводящую к формированию костных очагов [29]. Во многом данная гипотеза подтверждается исследо-

Рисунок 1

Схема патогенеза хронического небактериального остеомиелита (адаптировано из Hofmann S.R., 2017)

Figure 1
A scheme of pathogenesis of chronic nonbacterial osteomyelitis (adapted from Hofmann S.R., 2017)



ванием моногенных форм ХНО. Так, синдром Маджид, вызванный мутациями в гене *LPIN2* [30] и синдром DIRA, вызванный мутациями в гене *IL1RN*, сопровождаются избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1, и отвечают на терапию антагонистами ИЛ-1 [7, 31, 32].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Пациенты

В работе обобщены данные 33 пациентов с диагнозом ХНО, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 по 2019 г.

Диагноз ХНО поставлен на основании диагностических критериев A. Jansson и соавт., предложенных в 2007 г. [33].

В целях верификации диагноза всем пациентам проводилась визуализация, с помощью которой оценивали наличие/отсутствие следующих признаков: отек костного мозга, остеосклероз, периостальная реакция, деструктивные очаги. Выбор исследования определялся из объема проведенного обследования по месту жительства, направляющему диагнозу и клинико-лабораторным проявлениям заболевания. Для верификации диагноза в подавляющем большинстве случаев проводилась открытая биопсия костной ткани очага поражения с морфологическим и микробиологическим исследованием.

Оценка тяжести заболевания

Эффективность патогенетической терапии ХНО оценивалась до начала и на фоне проводимой терапии на основании 100-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 соответствует отсутствию активности заболевания, а 100 – очень тяжелому состоянию пациента. Дополнительно оценивались клинические показатели (лихорадка, боль, локальный отек и/или гипертермия), лабораторные данные (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок) и радиологически активные очаги болезни. Точкой оценки эффективности проводимой терапии стало 6 мес от ее начала. Статус лекарственной ремиссии устанавливали при отсутствии клинических и лабораторных признаков активности заболевания, а также при отсутствии новых радиологически активных очагов и уменьшении уже имеющихся активных очагов.

Также использовалась оценочная шкала по принципу ответа на терапию: полный ответ (полный контроль над клиническими и лабораторными параметрами), частичный ответ (стойкость некоторых

клинических проявлений и/или отклонение лабораторных показателей), нет ответа (отсутствие какого-либо существенного влияния на течение заболевания).

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Excel Microsoft Office 2010 и статистического пакета R 3.4 (R Core Team, Австрия). Для описания количественных данных использовались абсолютные значения признака и проценты, для описания количественных непрерывных данных – медиана и среднее арифметическое с указанием разброса и среднестатистического отклонения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинико-демографических данных 33 пациентов с ХНО показывает, что в исследовании преобладали девочки (64%), медиана возраста манифестации заболевания составила 9,6 года, медиана возраста верификации диагноза – 10,6 года (таблица 1).

Большая часть пациентов, вошедших в исследование, были госпитализированы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с подозрением на течение разных форм неопластического процесса костной ткани, из них меньше трети (8/33) имели другой направительный диагноз (таблица 2).

Визуализация проведена в 26/33 случаях в объеме рентгенографии пораженного отдела скелета, в 26/33 – мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), в 27/33 – магнитно-резонансной томографии (МРТ), в том числе в режиме “total body”, в 29/33 – скинтиграфии костей скелета, а также в 4/33 – в объеме позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (таблица 3).

Биопсия костной ткани из очага/очагов поражения выполнена 31/33 пациенту. Признаков инфекционного процесса, а также данных за неопластический процесс получено не было.

При гистологическом исследовании выявляются участки остеолизиса и остеосклероза (рисунок 2А), межбалочные пространства заполнены рыхлой волокнистой соединительной тканью с пролиферацией капилляров (рисунок 2В, Г). Литические изменения наиболее выражены в участках с воспалительной инфильтрацией. Данные зоны неравномерно распределены клеточный состав инфильтратов представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами и единичными сегментоядерными лейкоцитами (рисунок 2Б). В зонах поражения кости происходит полное вытеснение гемопоэтической ткани. Также изменения затрагивают надкостницу и прилегающие мягкие ткани в виде отека, фиброза и инфильтратами, аналогичными внутрикостным.

Проведение исследований визуализации в виде МРТ в режиме “total body” или скинтиграфии костей скелета с радиофармпрепаратом (РФП), или ПЭТ/КТ позволило не только подтвердить наличие клинически очевидных очагов, но и выявить в ряде случаев мультиочаговые формы поражения костной ткани, которые клинически себя никак не проявляли – «бессимптомные» очаги (таблица 4, рисунок 3).

Так, скинтиграфия костей скелета пациента, включенного в исследование, показала множественные очаги патологической гиперфиксации РФП в проекции головы (лобная и теменные кости), верхней челюсти (больше справа), задних концов 6-го и 8-го ребер справа и 5-го, 6-го, 9-го ребер слева, в проекции тел позвонков Th9, Th11, L4 и S1, верхней трети костей левого предплечья, нижней трети бедренных костей, верхней трети и нижней трети правой большеберцовой кости и верхней трети левой большеберцовой кости, а также в проекции пяточной/таранной кости слева (рисунок 3).

Таблица 1
Характеристика пациентов с ХНО, включенных в исследование ($n = 33$)

Table 1
Characteristics of the patients with chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) included in the study ($n = 33$)

Параметр Parameter	Значение Value
Пол, n (%): Gender, n (%)	
мальчики male	12 (36%)
девочки female	21 (64%)
Возраст начала заболевания, годы (медиана (Q1; Q3)) Age at disease onset, years (median (Q1; Q3))	9,63 (6,09; 11,49)
Возраст постановки диагноза, годы (медиана (Q1; Q3)) Age at diagnosis, years (median (Q1; Q3))	10,57 (7,49; 13,1)
Задержка постановки диагноза, годы (медиана (Q1; Q3)) Delay in diagnosis, years (median (Q1; Q3))	0,7 (0,33;1,83)

Таблица 2
Характеристика первоначальных диагнозов пациентов с ХНО, включенных в исследование ($n = 33$)

Table 2
Initial diagnoses of the enrolled patients with CNO ($n = 33$)

Первоначальный диагноз Initial diagnosis	Значение Value
Недифференцированное злокачественное новообразование Undifferentiated malignant neoplasm	11
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса Langerhans cell histiocytosis	5
Острый гематогенный остеомиелит Acute hematogenous osteomyelitis	3
Саркома Юинга Ewing sarcoma	3
Множественные метастазы Multiple metastases	3
Другие (липوما пяточной кости, туберкулез, хондробластома, компрессионный перелом позвоночника, артрит и т. д.) Other diagnoses (calcaneal lipoma, tuberculosis, chondroblastoma, vertebral compression fracture, arthritis, etc.)	8

Клинически пациентов беспокоили боль, локальная припухлость, а также повышение местной температуры в пораженном отделе скелета. Оценивали выраженность болевого синдрома по ВАШ пациента и врача, что составило 40,0 и 30,0 мм соответственно. У 5/33 пациентов болевой синдром сопровождался температурной реакцией в дебюте заболевания. У 9/33 больных выявлена сопутствующая аутовоспалительная/аутоиммунная патология – артрит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, синдром SAPHO, пальмарно-плантарный пустуллез (таблица 4, рисунок 4).

Подсчет числа очагов поражения скелета проводился по данным клинической картины и визуализации. Медиана числа очагов у 1 пациента составила 3,0 (1; 18). Самыми частыми локализациями патологического процесса явились позвоночник (39%), бедренная кость (36%), кости таза (27%), большеберцовая кость (24%) (таблица 4, рисунок 5). Характер поражения скелета по распре-

Таблица 3
Характеристика диагностических манипуляций у пациентов, включенных в исследование ($n = 33$)

Table 3
Diagnostic procedures to the patients included in the study ($n = 33$)

Исследование Investigation	Значение Value
Рентгенография костей скелета Bone X-ray	26
МСКТ костей скелета MSCT of the bones	26
Скинтиграфия костей скелета Bone scintigraphy	29
МРТ костей скелета/total body MRI of the bones/total-body MRI	27
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ ^{18}F -FDG PET/CT	4
Биопсия костной ткани Bone tissue biopsy	31

Рисунок 2
Морфологическая картина очагов поражения костной ткани пациентов, включенных в исследование (окраска гематоксилином и эозином)

Figure 2
The morphological pattern of bone tissue lesions in the patients included in the study (hematoxylin and eosin staining)

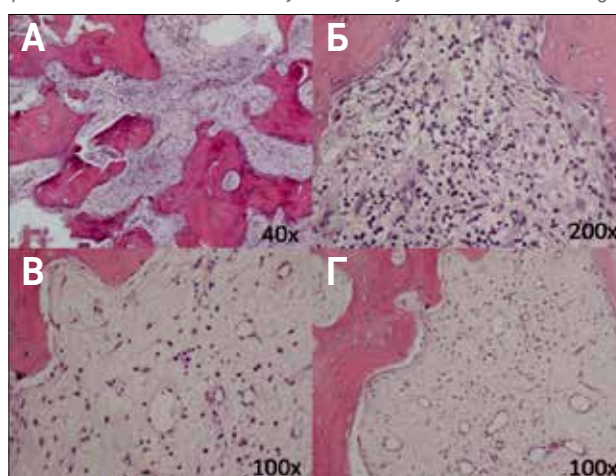
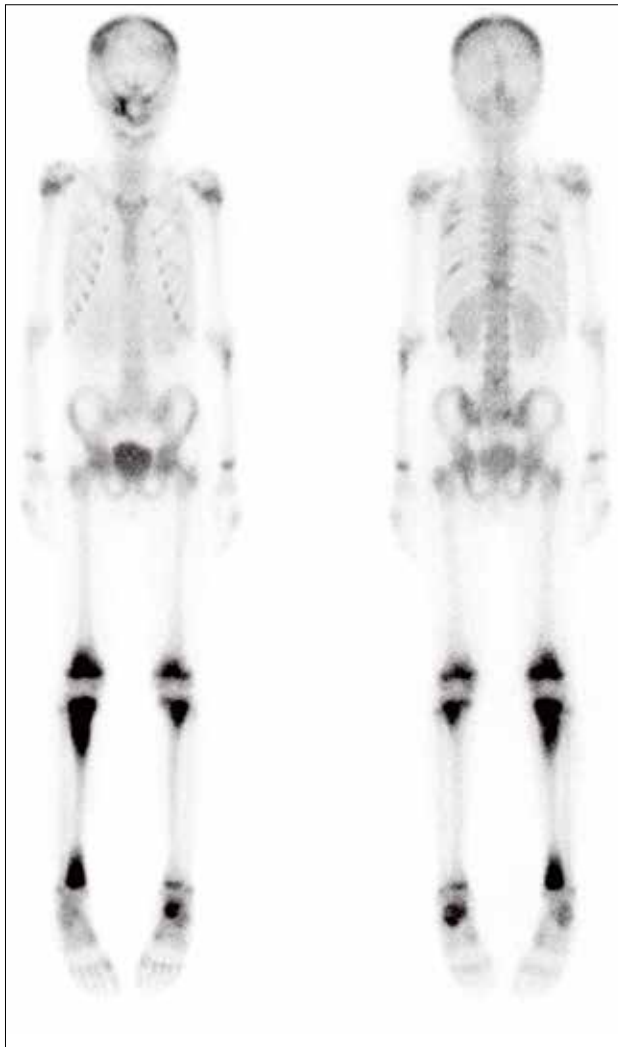


Рисунок 3

Сцинтиграфия костей скелета пациента, включенного в исследование, планарные изображения с мультиочаговой формой ХНО. Объяснение в тексте

Figure 3

Skeletal bone scintigraphy in a patient included in the study, planar scintigrams showing chronic nonbacterial multifocal osteomyelitis. The explanation can be found in the text



делению очагов соответствует ранее опубликованной работе S. Pastore и соавт. (2016) [34] и другим подобным международным исследованиям [1, 33, 35].

При оценке лабораторной воспалительной активности заболевания в большинстве случаев не выявлено значительных отклонений: медиана скорости оседания эритроцитов была умеренно повышена и составила 15,0 (2,0; 170,0) мм/ч, медиана уровня С-реактивного белка была в норме – 1,2 (0,18; 240,0) мг/л. Однако в ряде случаев в дебюте заболевания отмечена выраженная лабораторная воспалительная активность, что отражено в максимальных значениях показателей (таблица 4).

Лечение

До окончательной верификации диагноза все пациенты получали терапию нестероидными проти-

Рисунок 4

Сопутствующие иммунопатологические заболевания пациентов с хроническим небактериальным остеомиелитом, включенных в исследование: А – артрит мелких суставов кисти; Б – псориаз; В – пальмарно-плантарный пустулез; Г–Е – признаки синдрома SAPHO

Figure 4

Comorbid immunopathological diseases in the enrolled patients with chronic nonbacterial osteomyelitis: А – small joint arthritis of the hand; Б – psoriasis; В – palmoplantar pustulosis; Г–Е – symptoms of SAPHO syndrome



вовоспалительными средствами (НПВС). Четыре пациента (4/33) продолжили монотерапию НПВС (нимесулид, ибупрофен) после диагностирования ХНО, на фоне которой удалось достичь лекарственной ремиссии (таблица 5). Подавляющему большинству пациентов (29/33) в нашем исследовании была инициирована терапия бисфосфонатом (БФ) в виде золедроновой кислоты в средней дозе 0,09 мг/кг на введение. Введения проводились внутривенно капельно каждые 4 нед в течение 6 мес. Почти у всех (28/29) пациентов на терапии золедроновой кислотой отмечались улучшение состояния, уменьшение болевого синдрома и нормализация лабораторных показателей крови (таблица 6). В 19/29 случаях через 6 мес терапии золедроновой кислотой удалось добиться прогрессивного улучшения состояния с развитием лекарственной ремиссии, что было зарегистрировано на плановом радиологическом исследовании. В 10/29 случаях отмечалась недостаточная эффективность проводимой терапии в виде сохраняющейся активности очагов в костях, появления новых активных очагов, а также в ряде случаев (6/10) сохраняющегося болевого синдрома. Этим пациентам проведена модификация терапии в виде инициации лечения ингибитором ФНО- α (адалимумаб) из расчета 24 мг/м² каждые 2 нед подкожно, на фоне которой у большинства (9/10) зафиксирована лекарственная

Таблица 4
Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 33$)

Table 4
The clinical and laboratory characteristics of the patients included in the study ($n = 33$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Сопутствующая аутоиммунная/ аутовоспалительная патология, n (%) Comorbid autoimmune / autoinflammatory diseases, n (%)	9 (27)
Отягощенный наследственный анамнез по аутоиммунной/аутовоспалительной патологии, n (%) Family history of autoimmune/autoinflammatory diseases, n (%)	3 (9)
Моноочаговая форма, n (%) Unifocal CNO, n (%)	9 (27)
Число очагов/пациент (медиана (min; max)) Number of foci/patient (median (min; max))	3 (1; 18)
Поражение скелета: Skeletal involvement:	
позвоночник, n (%) spine, n (%)	13 (39)
бедренная кость, n (%) femoral bone, n (%)	12 (36)
большеберцовая кость, n (%) tibia, n (%)	8 (24)
малоберцовая кость, n (%) fibula, n (%)	2 (6)
кости стопы, n (%) foot bones, n (%)	6 (18)
кости таза, n (%) pelvic bones, n (%)	9 (27)
ключица, n (%) collarbone, n (%)	3 (9)
грудина, n (%) breastbone, n (%)	3 (9)
плечевая кость, n (%) humerus, n (%)	3 (9)
ребра, n (%) ribs, n (%)	3 (9)
лучевая кость, n (%) radial bone, n (%)	4 (12)
локтевая кость, n (%) ulna, n (%)	1 (3)
кисть, n (%) hand, n (%)	1 (3)
верхняя челюсть, n (%) maxillary, n (%)	5 (15)
череп, n (%) skull, n (%)	4 (12)
Лихорадка, n (%) Fever, n (%)	5 (15)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (медиана (min; max)) Erythrocyte sedimentation rate, mm/h (median (min; max))	15,0 (2,0; 170,0)
С-реактивный белок, мг/л (медиана (min; max)) C-reactive protein, mg/L (median (min; max))	1,2 (0,18; 240,0)
ВАШ (пациент), мм (медиана (min; max)) Visual analogue scale (patient), mm (median (min; max))	40,0 (10,0; 70,0)
ВАШ (врач), мм (медиана (min; max)) Visual analogue scale (physician), mm (median (min; max))	30,0 (0; 70,0)

ремиссия, что подтверждено клинически, лабораторно и визуализационными методами исследования (таблица 7). У 1 пациента с течением тяжелой многоочаговой рецидивирующей формы ХНО, резистентной ко всем ранее описанным методам терапии, была проведена повторная биопсия костной ткани, по данным которой диагноз остался прежним. В последующем терапия пациента последовательно включала ингибиторы ИЛ-1

Рисунок 5
Распределение поражения отделов скелета пациентов с течением ХНО, включенных в исследование

Figure 5
The anatomical distribution of skeletal lesions in the analyzed patients with chronic nonbacterial osteomyelitis

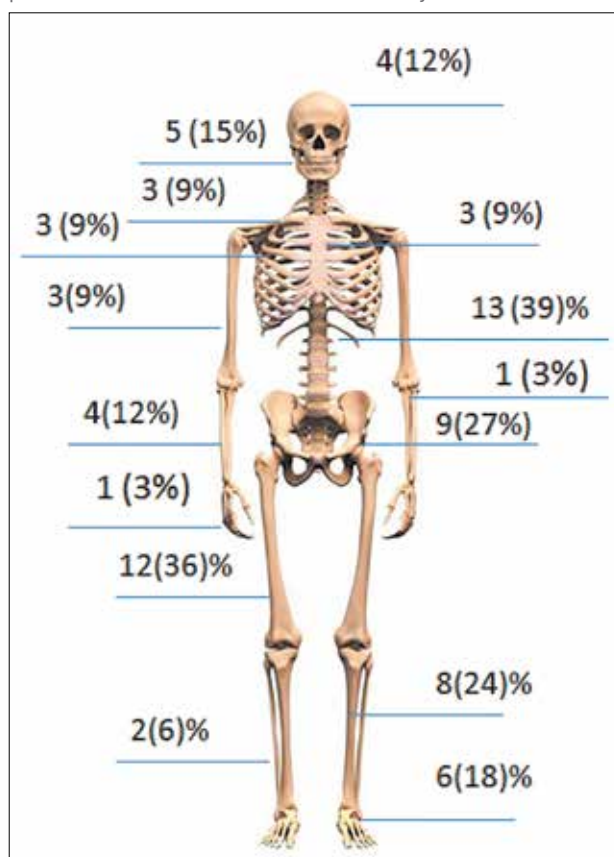


Таблица 5
Характеристика эффективности терапии пациентов с ХНО ($n = 33$)

Table 5
The effectiveness of therapy in the patients with CNO ($n = 33$)

Препарат Drug	Значение, n Value, n	Полный ответ Complete response	Неполный ответ Partial response	Нет ответа No response
НПВС NSAID	4	4	0	0
БФ + НПВС BP + NSAID	29	19	10	0
Анти-ФНО Anti-TNF	10	9	1	0
ГКС GCS	1	0	1	0
Анти-ИЛ-1 Anti-IL-1	1	0	1	0
Mtx + анти-ИЛ1 Mtx + anti-IL-1	1	0	1	0
Деносумаб Denosumab	1	0	0	1

Примечание. ГКС – глюкокортикостероид; Mtx – метотрексат
Note. NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug, BP – bisphosphonate, GCS – glucocorticosteroid, TNF – tumour necrosis factor, Mtx – methotrexate, IL-1 – interleukin-1

(анакинра, канакинумаб), ГКС (пульс-терапия), метотрексат и ингибитор резорбции костной ткани – деносумаб. Положительная динамика была достигнута на комбинации метотрексат 20 мг/м²/нед подкожно и канакинумаб в дозе 9,4 мг/кг/4 нед подкожно.

Нежелательных реакций, требующих отмены терапии, за весь период наблюдения нами отмечено не было. У 16/29 пациентов при первом введении золедроновой кислоты отмечалась гриппоподобная реакция в виде повышения температуры тела, озноба, нарушения самочувствия, которая быстро купировалась анальгетиками, НПВС. Последующие введения не сопровождалась подобной реакцией.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХНО относится к мультифакториальной группе аутовоспалительных синдромов с тяжелыми деструктивными изменениями в костной ткани и малосимптомными клиническими и лабораторными проявлениями. Нередко факт мультиочаговости поражения скелета является результатом комплексного обследования пациента специалистом. В связи с отсутствием выраженных характерных клинических проявлений, специфических лабораторных маркеров, а также молекулярно-генетической основы заболевания, пациенты могут длительно наблюдаться различными медицинскими специалистами с плохой осведомленностью о данной патологии и методах ее лечения. Визуализация костей скелета у пациентов

Таблица 6
Характеристика эффективности терапии пациентов с ХНО ($n = 28$)

Table 6
The effectiveness of therapy administered to the patients with CNO ($n = 28$)

Показатель Parameter	Терапия (ВАШ) Treatment (visual analogue scale)	
	НПВП + БФ ($n = 18$) NSAID + BP ($n = 18$)	Анти-ФНО ($n = 10$) Anti-TNF ($n = 10$)
Лихорадка, n (%) Fever, n (%)	0	0
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч (медиана (min; max)) Erythrocyte sedimentation rate, mm/h (median (min; max))	4,0 (2,0; 10,0)	3,0 (2,0; 12,0)
С-реактивный белок, мг/л (медиана (min; max)) C-reactive protein, mg/L (median (min; max))	0,8 (0,1; 5,0)	0,7 (0,1; 4,6)
ВАШ (пациент), мм (медиана (min; max)) Visual analogue scale (patient), mm (median (min; max))	4,0 (0; 12,0)	3,0 (0; 10,0)
ВАШ (врач), мм (медиана (min; max)) Visual analogue scale (physician), mm (median (min; max))	5,0 (0; 10,0)	2,0 (0; 10,0)

Таблица 7
Характеристика терапии пациентов с ХНО, участвующих в исследовании

Table 7
The details of therapy administered to the enrolled patients with CNO

Препарат Drug	Число пациентов ($n = 29$) Number of patients ($n = 29$)	Доза ($M \pm m$) Dose ($M \pm m$)	Режим Regimen
Золедроновая кислота, мг/кг Zoledronic acid, mg/kg	19	$0,09 \pm 0,05$	1 раз в 4 нед – 6 мес Once every 4 weeks for 6 months
Адалимумаб, мг/кг Adalimumab, mg/kg	10	$0,88 \pm 0,4$	1 раз в 2 нед Once every 2 weeks

с ХНО имеет важное диагностическое значение. К наиболее информативным относят МРТ “total body” и сцинтиграфию костей скелета [36]. Причем диагностическая значимость последней в связи с накоплением РФП в зонах роста костей скелета и лучевой нагрузкой остается недооцененной.

Преимущество МРТ заключается в возможности визуализации «немых» с клинической точки зрения очагов, представляющих собой участки локального отека костного мозга. Проведение МРТ “total body” позволяет оценить возможную распространенность процесса полностью со стороны всей скелетно-мышечной системы. По нашим наблюдениям, в дебюте процесса в ряде случаев на МРТ очаги еще не будут видны в отличие от сцинтиграфии (рисунки 6). Вероятно, это связано с малым размером зоны воспалительных изменений в кости, но высокой метаболической активностью процесса.

Активность воспалительного процесса в отношении динамических изменений при контрольных обследованиях и в оценке эффективности проводимой терапии значительно удобнее оценивать при проведении сцинтиграфии костей скелета. При сравнении результатов сцинтиграфии костей скелета можно оценить интенсивность накопления РФП (визуально) в очаге/очагах и достаточно быстро, не дожидаясь деструктивных изменений костной ткани, своевременно модифицировать проводимую терапию. К недостаткам исследования при сравнении с МРТ “total body” относится лучевая нагрузка. По данным нашего исследования, желательным проведение 2 дополняющих друг друга видов исследования для создания более полной картины поражения в целях оценки поражения, а также в дальнейшем – эффективности проводимой терапии.

Основопологающим доказательством наличия у пациента ХНО является проведение биопсии очага поражения костной ткани в целях исключения как онкологического, так и инфекционного заболевания, чаще специфического поражения (туберкулез, грибковая инфекция), имитирующих клиническую картину ХНО. Именно поэтому проведение биопсии костной ткани является необходимым и должно быть выполнено всем пациентам [37].

В настоящее время нет стандартов лечения ХНО. В нашем исследовании мы избегали массо-

вого назначения ГКС, метотрексата, сульфасалазина, несмотря на положительный мировой опыт [3, 38]. Большинство наших пациентов получили терапию БФ с достаточно быстрым терапевтическим эффектом и выходом в состояние ремиссии в последующем, что соответствует данным других исследований [3, 39, 40]. Терапию ХНО БФ можно отнести к сравнительно недорогой и эффективной, а также безопасной в отличие от терапии стероидами. Недостаточная эффективность лечения БФ является поводом для инициации терапии ингибитором ФНО.

Рисунок 6

Визуализация костей скелета (МРТ пояснично-крестцового отдела, скинтиграфия костей скелета) у пациента с ХНО (очаги поражения костной ткани по данным скинтиграфии копят РФП, без интенсивного сигнала на МРТ): А, Б – достоверные МР-признаки структурных изменений поясничного отдела позвоночника не определяются; В – очаговое накопление РФП в проекции правых поперечных отростков позвонков L4–L5, в проекции боковой массы крестца справа (S3–S4); асимметричное накопление РФП в проекции крестцово-подвздошных сочленений

Figure 6

Bone imaging (MRI of the lumbar and sacral spine, bone scintigraphy) in a patient with chronic nonbacterial osteomyelitis (bone scintigraphy findings: tracer uptake in the bone lesions, MRI findings: no increased signal intensity): A, B – no reliable MRI signs of structural changes in the lumbar spine; B – focal tracer uptake in the projection of the right transverse processes of L4–L5, in the projection of the lateral mass of the sacrum on the right (S3–S4); asymmetric tracer uptake in the projection of the sacroiliac joints



Пациентам с подозрением на моногенную форму ХНО в нашем исследовании проводилось молекулярно-генетическое исследование в виде таргетного панельного секвенирования ДНК. В большей степени это касалось пациентов с поражением верхней и/или нижней челюстей (5/33) в целях поиска мутации в гене *SH3BP2* для исключения течения Херувизма. Ни у одного из пациентов, которым проводилось молекулярно-генетическое исследование, генетических вариантов, объясняющих причину развития заболевания на молекулярно-генетическом уровне, выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение пациентов с ХНО должна иметь комплексный подход и являться мультидисциплинарной задачей. Ввиду неоднозначной клинко-лабораторной картины пациенты могут длительное время оставаться без диагноза и соответствующей терапии. Данная нозология, на наш взгляд, требует дальнейшего изучения и поиска генетических дефектов, отвечающих за данную симптоматику.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>
 Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
 Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>
 Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
 Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>
 Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
 Kan N.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3564-6496>
 Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>
 Moiseeva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>
 Dibirova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0596-6088>
 Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
 Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
 Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
 Bolshakov N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>
 Shcherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
 Remizov A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1918-0841>
 Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 Roshchin V.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 Kononov D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
 Likar Yu.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
 Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Wipff J., Costantino F., Lemelle I., et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatism* 2015; 67: 1128–37.
- Stern S.M., Ferguson P.J. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 735–49.
- Borzutzky A., Stern S., Reiff A., Zurakowski D., Steinberg E.A., Dedeglu F., et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics* 2012; 130: e1190–7.
- Sato H., Wada Y., Hasegawa E., Nozawa Y., Nakatsue T., Ito T., et al. Adult-onset Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis with High Intensity of Muscles Detected by Magnetic Resonance Imaging, Successfully Controlled with Tocilizumab. *Intern Med* 2017; 56: 2353–60.
- Giedion A., Holthuisen W., Masi L.F., Vischer D. Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)* 1972; 15: 329–2.
- Hofmann S.R., Kapplusch F., Girschick H.J., Morbach H., Schnabel A., Rosen-Wolff A., et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 542–54.
- Копчак О.П., Костик М.М., Мушкин А.Ю. Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных. *Вопросы современной педиатрии* 2016; 15 (1): 33–44.
- Valdearcos M., Esquinas E., Meana C., Pena L., Gil-de-Gomez L., Balsinde J., et al. Lipin-2 reduces proinflammatory signaling induced by saturated fatty acids in macrophages. *J Biol Chem* 2012; 287: 10894–904.
- Ferguson P.J. Current Understating of the Pathogenesis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (2): 130–41.
- Herlin T., Fiirgaard B., Bjerre M., Kerndrup G., Hasle H., Bing X., et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 410–3.
- Omenetti A., Carta S., Caorsi R., Finetti M., Marotto D., Lattanzi B., et al. Disease activity accounts for long-term efficacy of IL-1 blockers in pyogenic sterile arthritis pyoderma gangrenosum and severe acne syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1325–35.
- Holzinger D., Fassl S.K., de Jager W., Lohse P., Röhrig U.F., et al. Single amino acid charge switch defines clinically distinct proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)-associated inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (5): 1337–45.
- Yoshitaka T., Ishida S., Mukai T., Kittaka M., Reichenberger E.J., Ueki Y. Etanercept administration to neonatal SH3BP2 knock-in chimeric mice prevents TNF-induced inflammation and bone loss. *J Bone Miner Res* 2014; 29 (5): 1170–82.
- Ferguson P.J., El-Shanti H.I. Autoinflammatory bone disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19 (5): 492–8.
- Shoham N.G., Centola M., Mansfield E., Hull K.M., Wood G., Wise C.A., Kastner D.L. Pyrin binds the PSTPIP/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 (23): 13501–6. DOI: 10.1073/pnas.2135380100
- Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D.L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 621–68. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141627
- Hedrich C.M., Hahn G., Girschick H.J., Morbach H. A clinical and pathomechanistic profile of chronic nonbacterial osteomyelitis/chronic recurrent multifocal osteomyelitis and challenges facing the field. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9 (9): 845–4. DOI: 10.1586/1744666X.2013.824670
- Khan M.A., Osborne N.J., Anaspure R., Raman A.V. Clavicular swelling-classic presentation of chronic non-bacterial osteomyelitis. *Arch Dis Child* 2012; 98: 238. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303187
- Mandell G.A., Contreras S.J., Conard K., et al. Bone scintigraphy in the detection of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998; 39: 1778–3.
- Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н., Смирнов А.В. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога (семейные наблюдения). *Научно-практическая ревматология* 2015; 53 (5): 568–72.
- Khanna G., Sato T.S., Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 2009; 29: 1159–7.
- Hofmann S.R., Kapplusch F., Girschick H.J., Morbach H., Pablik J., Ferguson P.J., et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* (2017) 15:542–54.
- Hamel J., Paul D., Gahr M., Hedrich C.M. Pilot study: possible association of IL10 promoter polymorphisms with CRMO. *Rheumatol Int* 2012; 32: 555–6.
- Hofmann S.R., Kubasch A.S., Ioannidis C., Rosen-Wolff A., Girschick H.J., Morbach H., et al. Altered expression of IL-10 family cytokines in monocytes from CRMO patients result in enhanced IL-1beta expression and release. *Clin Immunol* 2015; 161: 300–7.
- Hofmann S.R., Morbach H., Schwarz T., Rosen-Wolff A., Girschick H.J., Hedrich C.M. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol* 2012; 145: 69–76.
- Hofmann S.R., Schwarz T., Moller J.C., Morbach H., Schnabel A., Rosen-Wolff A., et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol* 2011; 141: 317–27.
- Hofmann S.R., Morbach H., Schwarz T., Rosen-Wolff A., Girschick H.J., Hedrich C.M. Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol* 2012; 145: 69–76.
- Hofmann S.R., Schwarz T., Moller J.C., Morbach H., Schnabel A., Rosen-Wolff A., et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol* 2011; 141: 317–27.
- Hofmann S.R., Kapplusch F., Girschick H.J., Morbach H., Pablik J., Ferguson P.J., et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 542–54.
- Valdearcos M., Esquinas E., Meana C., Pena L., Gil-de-Gomez L., Balsinde J., et al. Lipin-2 reduces proinflammatory signaling induced by saturated fatty acids in macrophages. *J Biol Chem* 2012; 287: 10894–904.
- Ferguson P.J. Current Understating of the Pathogenesis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14 (2): 130–41.
- Herlin T., Fiirgaard B., Bjerre M., Kerndrup G., Hasle H., Bing X., et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 410–3.
- Jansson A., Renner E.D., Ramer J., Haban M., Meindl A., Grote V. et al. Classification of nonbacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 154–60.
- Pastore S., Ferrara G., Monasta L., Meini A., Cattalini M., Martino S., et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis may be associated with renal disease and bisphosphonates are a good option for the majority of patients. *Acta Paediatr* 2016; 105 (7): e328–33. DOI: 10.1111/apa.13420
- Catalano-Pons C., Comte A., Wipff J., Quartier P., Faye A., Gendrel D., et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology* 2008; 47: 1397–9.
- Teixeira S.R., Elias Junior J., Nogueira-Barbosa M.H., Guimaraes M.D., Marchiori E., Santos M.K. Whole body magnetic resonance imaging in children: state of the art. *Radiol Bras* 2015; 48 (2): 111–20.
- Colmenero J.D., Ruiz-Mesa J.D., Sanjuan-Simenez R., Sobrino B., Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur spine J* 2013; 22 (suppl 4): S579–86.
- Girschick H.J., Zimmer C., Klaus G., Darge K., Dick A., Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3 (12): 733–8.
- Santra G., Sarkar R.N., Phaujdar S., Banerjee S., Siddhanta S. Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial. *Singapore Med J* 2010; 51 (11): 883–7.
- Zhao Y., Wu E., Oliver M., Cooper A., Basiaga M.L., Vora S.S., et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or with Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70 (8): 1228–37. DOI: 10.1002/acr.23462