

Множественный небактериальный остеомиелит: болезнь, о которой мы мало знаем

Академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, профессор И.З. Гайдукова^{1,2}, Е.П. Филоненко²

¹СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Множественный небактериальный остеомиелит (МНО), также известный как хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (так называемый «стерильный» остеомиелит) — аутовоспалительное заболевание костей неизвестной этиологии, представляющее собой наиболее тяжелую форму хронического небактериального остеомиелита. Заболевание характеризуется моно- и мультифокальным поражением длинных трубчатых костей и встречается преимущественно в детском и подростковом возрасте, однако может встречаться и у взрослых пациентов. При наличии множественных поражений костной ткани неясной этиологии и таких кожных проявлений, как акне, ладонно-подошвенный пустулез, реже псориаз, заболевание носит название «SAPHO-синдром». Неоднозначность представлений о МНО создает трудности в понимании его клинической принадлежности и связей с группой иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Проблема МНО требует более подробного изучения его патогенеза, клинического течения, осложнений и комплексной терапии. Цель данной статьи — ознакомить врачей терапевтических специальностей с современными представлениями о патогенетических механизмах, клинических проявлениях, дифференциальной диагностике МНО, а также об основных принципах его лечения, основанных на данных международных консенсусов, ввиду отсутствия национальных клинических рекомендаций по лечению МНО. Особо отмечена необходимость участия мультидисциплинарной команды при разработке стратегии лечения данного заболевания.

Ключевые слова: множественный небактериальный остеомиелит, хронический небактериальный остеомиелит, SAPHO-синдром, «стерильный» остеомиелит.

Для цитирования: Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Филоненко Е.П. Множественный небактериальный остеомиелит: болезнь, о которой мы мало знаем. РМЖ. 2022;6:57–61.

ABSTRACT

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what we know about?

V.I. Mazurov^{1,2}, I.Z. Gaydukova^{1,2}, E.P. Filonenko²

¹Clinical Rheumatological Hospital No. 25, St. Petersburg

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO), also known as chronic recurrent multifocal osteomyelitis (so-called "sterile" osteomyelitis) is an auto-inflammatory bone disease of unknown etiology, which is the most severe form of chronic non-bacterial osteomyelitis. The disease is characterized by mono- and multifocal lesions of long tubular bones and occurs mainly in childhood and adolescence but can also occur in adult patients. In the presence of multiple bone lesions of unclear etiology and skin manifestations such as acne, palmoplantar pustulosis, less common psoriasis, the disease is called SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis). The ambiguity of views about CRMO brings difficulties in understanding its clinical association with the group of immune inflammatory rheumatic diseases. The problem of CRMO requires a careful study of its pathogenesis, clinical course, complications and complex therapy. This article aims to familiarize physicians of therapeutic specialties with modern views about the pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, differential diagnosis of CRMO, as well as the basic principles of its treatment, based on international consensus data due to the lack of national clinical guidelines for the treatment of CRMO. The need for the participation of a multidisciplinary team in the development of a treatment tactics concerning CNO was particularly noted.

Keywords: chronic recurrent multifocal osteomyelitis, chronic non-bacterial osteomyelitis, SAPHO syndrome, "sterile" osteomyelitis.

For citation: Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Filonenko E.P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what we know about? RMJ. 2022;6:57–61.

ВВЕДЕНИЕ

Множественный небактериальный остеомиелит (МНО), или хронический мультифокальный остеомиелит (англ. chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO) — аутовоспалительное заболевание костей неинфекционной природы, характеризующееся единичным или многоочаговым поражением костной ткани, проявляющееся преимущественно в детском и подростковом возрасте [1–3].

МНО также известен как наиболее тяжелая форма хронического небактериального остеомиелита (ХНО; англ. chronic non-bacterial osteomyelitis, CNO), был впервые описан в 1972 г. A. Giedion et al. [4]. На сегодняшний день диагноз ХНО ставится практически так же часто, как и диагноз бактериального остеомиелита, несмотря на относительную редкость самого заболевания. МНО как одна из форм ХНО — диагноз исключения, требующий тща-

тельного сбора жалоб, анамнеза, сопоставления их с клинической картиной заболевания и данными лабораторно-инструментальных методов диагностики. Решающее значение приобретает дифференциальная диагностика МНО с другими заболеваниями костно-суставного аппарата и ассоциированными с ними состояниями, что ставит вопрос о мультидисциплинарном подходе к диагностике МНО. Правильно поставленный диагноз, в свою очередь, влияет на выбор метода лечения и тактики ведения пациента с МНО, что определяет прогноз.

Целью настоящей статьи было представить данные литературы по эпидемиологии, патогенезу, классификации, основам диагностики и лечения МНО.

Источником информации для обзора послужили полнотекстовые публикации в базах данных Pubmed, Medline, Orphanet с глубиной ретроспективы 50 лет (01.01.1972–01.05.2022) при использовании ключевых слов "chronic non-bacterial osteomyelitis", "multifocal non-bacterial osteomyelitis", "SAPHO-syndrome", "chronic recurrent multifocal osteomyelitis", "chronic recurrent "sterile" osteomyelitis". Суммарно проанализировано 275 ссылок, в том числе статьи в печатных периодических изданиях. Было отобрано 25 полнотекстовых статей отечественных и иностранных авторов, удовлетворявших целям обзора.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МНО

Множественный небактериальный остеомиелит впервые был описан как «атипичная форма подострого, или хронического, множественного симметричного поражения костей». В 1972 г. А. Giedion et al. впервые описали 4 пациентов с подострым или хроническим многоочаговым остеомиелитом, поражающим преимущественно эпифизарные хрящи длинных костей [4]. Впоследствии исследователи при описании схожих клинических случаев использовали термин «хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит» [5, 6]. Позднее было отмечено, что клинические проявления МНО варьируют в широких пределах: от единичных очагов воспаления с транзиторным вовлечением в процесс костей до тяжелого системного воспаления, протекающего в хронически активной или рецидивирующей форме поражений скелета. Таким образом, для охвата всех этих форм заболевания был предложен термин «хронический рецидивирующий остеомиелит» [7]. Международная классификация болезней последнего (11-го) пересмотра предлагает определение «хронический мультифокальный остеомиелит» (МКБ-11: FB84.3 Хронический мультифокальный остеомиелит).

Согласно данным ресурса Orphanet распространенность МНО колеблется от 1:250 000 до 1:1 000 000 населения. Вместе с тем в Центральной Европе ХНО встречается с частотой, сопоставимой с распространенностью инфекционного остеомиелита [8]. Множественный небактериальный остеомиелит поражает детей и подростков, однако может встречаться и у лиц старшей возрастной группы, чаще у женщин, сочетая в себе как костно-суставной компонент, так и внесуставные, в том числе кожные, проявления, такие как акне, пустулез (SAPHO-синдром: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) [9, 10]. Пока отсутствуют данные, подтверждающие эквивалентность МНО (ХНО/ХРНО) и SAPHO-синдрома.

Патогенез МНО до конца не ясен, хотя многие исследователи считают, что в основе развития этого заболевания ле-

жит аутовоспалительный процесс, имеющий прямую связь с генетическими предпосылками [1]. В то же время возникновение МНО совместно с аутоиммунными расстройствами, такими как воспалительные заболевания кишечника, целиакия и псориаз, подразумевает системно-воспалительную природу заболевания, ассоциированную с нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов (преимущественно дисфункция путей интерлейкина (ИЛ) 1 и ИЛ-10, а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и, как следствие, формирование иммунной дисрегуляции и дезинтеграции [11].

В качестве возможных причин развития МНО некоторые исследователи рассматривают различные триггерные факторы, в том числе вирусной и бактериальной природы [11]. В связи с обнаружением в биоптатах костной ткани у пациентов с МНО/SAPHO *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) возможная роль инфекции в формировании МНО стала вновь обсуждаться, что нашло свое отражение в работе Р. Zimmerman et al. [12]. *C. acnes* были обнаружены приблизительно у половины пациентов с аутовоспалительными заболеваниями костей, причем положительный результат биопсии кости на *C. acnes* наблюдался чаще при проведении открытых биопсий, нежели чрескожных, что позволило исследователям считать *C. acnes* скорее патогеном, чем контаминантом [12]. Однако в ряде публикаций появились данные о лабораторной стерильности биоптатов костной ткани [13, 14], а также об отсутствии положительной динамики и клинически значимого эффекта при длительной антибактериальной терапии, что поставило под сомнение основополагающую роль *C. acnes* в патогенезе заболевания.

Клинические проявления МНО

Клинические формы ХНО варьируют в широких пределах — от умеренного кратковременного моноочагового поражения кости до тяжелого рецидивирующего или хронического мультифокального воспалительного процесса с развитием небактериального остеомиелита.

Клинические проявления МНО в первую очередь включают поражение костно-суставного аппарата в сочетании с неспецифическими патогистологическими изменениями костной ткани, а в ряде случаев — с кожными проявлениями: ладонно-подошвенным пустулезом и акне. Реже встречаются псориазические поражения кожи, которые осложняют диагностику МНО, так как напоминают картину псориазического артрита. Наличие сопутствующих кожных заболеваний не исключает диагноз МНО/SAPHO, хотя у целого ряда пациентов не удается выявить какие-либо характерные кожные проявления МНО [15].

Известно, что основным компонентом МНО в варианте SAPHO является «стерильный» хронический остеит, затрагивающий как саму костную ткань, так и костномозговой канал. Наряду с этим, в результате остеосклероза и гиперостоза у пациентов с SAPHO часто развиваются энтезиты. По частоте поражений на первом месте у детей и подростков стоят кости позвоночника и ключицы, затем длинные трубчатые кости (чаще метафизы). У взрослых с синдромом SAPHO очаги асептического воспаления чаще локализируются в костях позвоночника и таза. Обычно выявляются множественные костные некрозы, которые могут возникать синхронно или чередоваться с различными временными интервалами (см. рисунок).

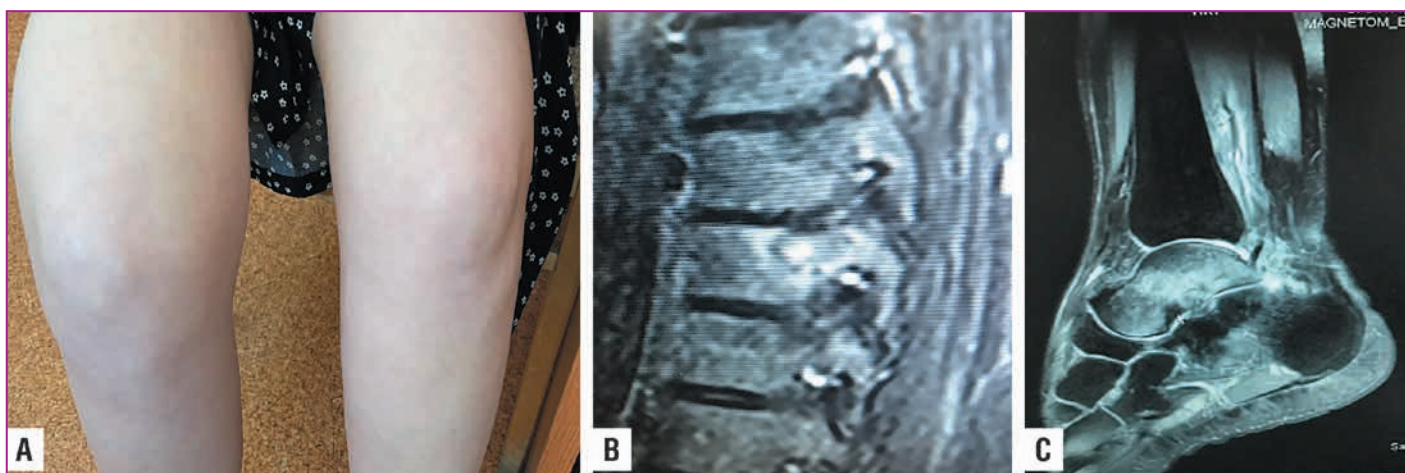


Рисунок. Утолщение дистального отдела бедра (А), остеолиз грудного позвонка (В) и отек таранной кости (С) на магнитно-резонансных томограммах как проявления обострения МНО у пациентки 26 лет. Дебют заболевания в возрасте 12 лет (собственное наблюдение авторов, публикуется с разрешения)

Гистологические проявления МНО не являются специфичными и претерпевают изменения в ходе течения заболевания. В начальной острой фазе в биопсийном материале преобладает нейтрофильный компонент воспаления с выраженным отеком и резорбцией костной ткани — реактивные изменения, неотличимые от бактериального остеомиелита [16]. В дальнейшем в биоптатах костной ткани выявляется воспалительный инфильтрат, содержащий преимущественно Т-лимфоциты и, в меньшей степени, В-лимфоциты и плазмциты [16, 17]. Завершается воспалительный процесс в костях формированием фиброза костного мозга.

Клиническое течение у взрослых и детей характеризуется чередованием повторяющихся эпизодов ремиссий и рецидивов, хотя может быть представлено единичными вспышками. Слабовыраженная лихорадка, как правило, выявляется у детей и подростков в периоды активной фазы заболевания. Следует отметить, что лабораторные показатели у пациентов с МНО не обладают высокой диагностической значимостью. Так, количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка и СОЭ могут быть в пределах нормы или незначительно повышенными [1–5]. Однако некоторые исследователи обнаружили корреляционные связи между повышением уровня острофазных белков и хроническим течением заболевания с вовлечением новых костей и суставов [18].

Диагноз МНО ставится на основании тщательного анализа жалоб пациента, анамнеза заболевания, данных объективного и инструментального обследования [19, 20].

«Золотым стандартом» диагностики МНО на сегодняшний день считается МРТ всего тела, позволяющая визуализировать очаги измененной костной ткани. В случае недоступности МРТ или недостаточной визуализации костных структур допустимо применение КТ. В прошлом использовалась скintiграфия костей с ^{99m}Tc [12], трехфазная скintiграфия, скintiграфия с ^{67}Ga -цитратом и ^{111}In -цитринном, позволявшие выявить очаги костных поражений [21], однако в настоящее время эти методы диагностики МНО не имеют широкого применения. Важная роль в дифференциальной диагностике МНО отводится гистологическому исследованию биоптата костной ткани, а также бактериологическим методам исследования, позволяющим исключить инфекционные заболевания костей.

Решающее значение приобретает дифференциальная диагностика ХНО в целом и МНО в частности с такими заболеваниями, как:

- ♦ монофокальные формы: инфекционный неспецифический остеомиелит; специфический (туберкулезный) остеомиелит (остит); костные неоплазии и опухолеподобные новообразования (кисты); посттравматический, гематогенный остеомиелиты; фиброзно-кортикальный дефект; остеохондропатии; ювенильный моноартрит;
- ♦ мультифокальные формы: генерализованные специфические инфекции с множественными очагами поражения костей (бруцеллез, сифилис, туберкулез); миелобластные лейкозы; метастазы опухоли в кость; гистиоцитоз; гипофосфатазия; остеопетроз; асептические некрозы; ювенильные олиго- и полиартриты; скелетные дисплазии [20].

Основы дифференциальной диагностики МНО представлены в таблице 1.

Наряду с этим необходимо дифференцировать МНО от некоторых наследственных заболеваний, одним из основных проявлений которых является МНО, таких как: синдром Majeed (Маджид), синдромы PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne conglobata — стерильный гнойный артрит, гангренозная пиодермия, акне), DIRA (deficiency of IL-1 receptor antagonist — дефицит антагониста рецептора ИЛ-1). Данные наследственные заболевания обусловлены различными генными перестройками, такими как: мутация *LPIN2* при синдроме Маджид, мутация *IL1RN* при DIRA-синдроме или мутация гена пролин-серин-треонин-фосфатазы (*PSTPIP1*) при PAPA-синдроме. Синдромы Маджид и PAPA — аутосомно-рецессивные мутантные гены, синдром DIRA наследуется по аутосомно-доминантному типу. Диагноз указанных заболеваний можно поставить на основании клинической картины и результатов генетического исследования [20, 21].

Следует отметить, что от точности постановки диагноза зависит эффективность терапии и прогноз. Так, назначение глюкокортикоидов в составе противовоспалительной терапии без уверенности в диагнозе МНО может привести к изменению клинической и патоморфологической картины заболевания, ошибочно идентифицированного как МНО [21]. Таким заболеванием может оказаться новообразование костной ткани или метастаз опухоли в кость, поздняя диагностика которых значительно ухудшает прогноз жизни пациента.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика МНО с другими заболеваниями костей и суставов

Заболевание	Отличительные особенности заболевания, с которым дифференцируют МНО	Отличительные особенности МНО
Бактериальный остеомиелит	<i>Данные анамнеза:</i> травмы, инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, бруцеллез) в анамнезе. <i>Иммунологические тесты:</i> положительные кожные тесты на туберкулез, положительные иммунологические тесты на сифилис, антитела к <i>Brucella spp.</i> <i>Рентгенография:</i> очаги деструкции в губчатом веществе костной ткани, содержащие секвестры; костные полости, окруженные зоной остеосклероза; натечки абсцессов и деформации пораженных костей. <i>Лечение:</i> эффективна антибактериальная терапия	<i>Данные анамнеза:</i> отсутствие травм и инфекционных заболеваний в анамнезе. <i>Иммунологические тесты:</i> отрицательные иммунологические, серологические пробы на инфекции, исследования крови на наличие возбудителя остеомиелита. <i>Лечение:</i> антибактериальная терапия не эффективна
Ювенильный артрит	<i>Лабораторное исследование:</i> положительный ревматоидный фактор. <i>Рентгенография:</i> отек мягких тканей, околоуставной остеопороз, суставной выпот. При ювенильном псориатическом артрите — периостальная реакция костной ткани. <i>Локализация процесса:</i> синовиальная часть суставов	<i>Рентгенография:</i> отек мягких тканей, околоуставной остеопороз, суставной выпот, периостальная реакция костной ткани. <i>Локализация процесса:</i> чаще эпифизы трубчатых костей
Асептический некроз	<i>Анамнестические факторы риска:</i> употребление глюкокортикоидов; перенесенная инфекция, включая COVID-19, тромбофилии и другие нарушения в системе гемостаза, курение, злоупотребление алкоголем. <i>Жалобы:</i> интенсивная боль в области суставов, усиливается при нагрузке, в дебюте не соответствует рентгенологической картине. Отек мягких тканей, покраснение и местное повышение температуры не характерны. <i>Рентгенография:</i> нарушение костного рисунка, очаги костной деструкции, деформация пораженного участка кости	<i>Факторов риска</i> нет, заболевание развивается спонтанно, чаще в детском и подростковом возрасте. <i>Жалобы:</i> отек, покраснение и повышение температуры мягких тканей. <i>Рентгенография:</i> околоуставной остеопороз, суставной выпот, периостальная реакция костной ткани
Гистиоцитоз X	<i>Анамнез:</i> потеря массы тела без видимой причины, астеновегетативный синдром. <i>Локализация:</i> поражение костей черепа, длинных трубчатых костей, позвонков, костей таза. Остеолиз, патологические переломы. <i>Рентгенография:</i> гранулемы костной ткани. <i>Гистологическое исследование:</i> эозинофильные гранулемы, гистиоцитарная инфильтрация костной ткани	<i>Анамнез:</i> необъяснимая потеря массы тела. <i>Рентгенография:</i> гранулемы костной ткани не определяются. <i>Гистологическое исследование:</i> гранулемы костной ткани не определяются, макрофагально-плазмодитарная инфильтрация кости
Костные неоплазии, метастазы опухоли в кость, опухолеподобные образования (кисты)	<i>Анамнез:</i> снижение массы тела без видимой причины, астеновегетативный синдром, симптомы интоксикации. Быстрое развитие заболевания. <i>Гистологическое исследование:</i> специфические морфологические изменения в биоптате костной ткани (атипизм)	<i>Анамнез:</i> нет данных за необъяснимое снижение массы тела. <i>Гистологическое исследование:</i> патоморфологические изменения в очаге неспецифичны
Наследственные заболевания: синдром Маджид, синдром PAPA, синдром DIRA	Раннее начало заболевания (в младенчестве); обострения чаще, ремиссии реже и менее продолжительные в сравнении с изолированными формами МНО, не обусловленными генными перестройками. Возможны: задержка роста, контрактуры, деформации костей и суставов	Позднее начало заболевания (преимущественно в подростковом возрасте), ремиссии продолжительные

Лечение МНО

Лечение пациентов с МНО может быть как консервативным, так и хирургическим, подбирается врачом индивидуально в зависимости от активности заболевания, количества очагов поражения костной ткани и степени деструкции кости. Консервативное лечение представляет собой базисную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикоидами (ГК), бисфосфонатами (наиболее часто применяют памидроновую кислоту) или их комбинацией. В случае низкой эффективности или ее отсутствия при терапии данными препаратами предпочтительно назначение цитостатиков (метотрексат), некоторых противомикробных средств (сульфасалазин, азитромицин), ингибиторов ФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб). Перспективными в отношении терапии МНО препаратами также являются ингибиторы янус-киназ (JAK-inhibitors), такие как тофацитиниб [22–24]. Основные препараты, применяемые для лечения МНО, представлены в таблице 2. Ввиду отсутствия национальных клинических рекомендаций по лечению МНО указанная таблица сформиро-

вана на основании данных международных консенсусов; назначение отдельных препаратов в клинической практике следует согласовывать решением врачебной комиссии в соответствии с инструкцией по применению препарата, одобренной регуляторными органами РФ на момент назначения.

Оперативное лечение включает преимущественно остеонекрэктомии, артронекарэктомию в случаях вовлечения в процесс суставов, в последующем возможно проведение реконструктивных операций, например артропластики или эндопротезирования костей и суставов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Множественный небактериальный остеомиелит является редким аутовоспалительным заболеванием, требующим проведения дифференциальной диагностики с бактериальными формами хронического остеомиелита, некоторыми наследственными заболеваниями, компонентом которых является МНО (синдромы Маджид, PAPA, DIRA), а также с псориатическим артритом. Стратегия лечения МНО

Таблица 2. Основные препараты, применяемые для лечения МНО согласно международным рекомендациям [24–29]

Препарат	Режим дозирования
НПВП:	
напроксен	10–15 мг/кг/сут в течение 12–25 мес. (не более 1500 мг/сут)
диклофенак	2–3 мг/кг/сут (не более 150 мг/сут)
индометацин	2–3 мг/кг/сут (в 2–3 приема), не более 1500 мг/сут
нимесулид	4–5 мг/кг/сут в 2 приема (не более 200 мг/сут)
ГК*:	
преднизолон	2 мг/кг/сут в течение 2–3 нед.
Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты**:	
сульфасалазин	По 30–50 мг/кг/сут (до 2000 мг/сут)
метотрексат	15 мг/м ² 1 р/нед. (не более 25 мг/нед.)
Бисфосфонаты:	
памидроновая кислота	Внутривенная инфузия по схеме «3–3–3»****
Ингибиторы ФНО- α :	
инflixимаб	Внутривенная инфузия 5 мг/кг, по схеме 0, 2, 4, 6-я неделя, далее 1 раз в 8 нед.
адалимуаб	Подкожно инъекция по 40–80 мг 1 раз в 2 нед.

Примечание. * Следует использовать при максимальной уверенности в диагнозе МНО, так как при опухолевом процессе под влиянием терапии глюкокортикостероидами может измениться клиническая и морфологическая картина заболевания, ошибочно расцененного как МНО, что потенциально приведет к поздней постановке диагноза и ухудшению прогноза; ** метотрексат более эффективен при присоединении к проявлениям МНО артрита; *** при неverteбральных формах МНО; **** инфузии в течение 3 дней в дозе 1 мг/кг/сут (не более 60 мг на введение) 3 курсами с интервалом в 3 мес. (всего 9 инфузий).

должна разрабатываться с участием мультидисциплинарной команды, включающей врача общей практики, хирурга, онколога, ревматолога и специалистов в смежных областях медицины. Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении МНО, необходимо проведение дальнейших исследований по более глубокому изучению этиологии и патогенеза данного заболевания, что послужит основой для разработки наиболее эффективных и безопасных методов комбинированной терапии.

Литература

- Hofmann S.R., Kapplusch F., Girschick H.J. et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporosis Rep.* 2017;15(6):542–554. DOI: 10.1007/s11914-017-0405-9.
- Girschick H.J., Raab P., Surbaum S. et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):279–285. DOI: 10.1136/ard.2004.023838.
- Roderick M.R., Shah R., Rogers V. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) — advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):47. DOI: 10.1186/s12969-016-0109-1.
- Giedion A., Holthusen W., Masel L.F., Vischer D. [Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis]. *Ann Radiol (Paris).* 1972;15(3):329–42. PMID: 4403064.
- Björkstén B., Gustavson K.H., Eriksson B. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. *J Pediatr.* 1978;93(2):227–231. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80501-0.
- Probst F.P., Björkstén B., Gustavson K.H. Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris).* 1978;21(2–3):115–125. PMID: 677736.
- Zhao Y., Ferguson P.J. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis and Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):783–800. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.04.003.
- Schnabel A., Range U., Hahn G. et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int.* 2016;36(12):1737–1745. DOI: 10.1007/s00296-016-3572-6.

- Skrabl-Baumgartner A., Singer P., Greimel T. et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis: a comparative study between children and adults. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):49. DOI: 10.1186/s12969-019-0353-2.
- Colina M., Govoni M., Orzincolo C., Trotta F. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):813–821. DOI: 10.1002/art.24540.
- Ma L., Liu H., Tang H. et al. Clinical characteristics and outcomes of chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a multicenter case series. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):1. DOI: 10.1186/s12969-021-00657-4.
- Zimmermann P., Curtis N. The role of Cutibacterium acnes in auto-inflammatory bone disorders. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):89–95. DOI: 10.1007/s00431-018-3263-2.
- Hedrick C.M., Morbach H., Reiser C., Girschick H.J. New Insights into Adult and Paediatric Chronic Non-bacterial Osteomyelitis CNO. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(9):52. DOI: 10.1007/s11926-020-00928-1.
- Girschick H.J., Huppertz H.I., Harmsen D. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol.* 1999;30(1):59–65. DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90301-5.
- Benhamou C.L., Chamot A.M., Kahn M.F. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6(2):109–112. PMID: 2972430.
- Reith J.D., Bauer T.W., Schils J.P. Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(11):1368–1377. DOI: 10.1097/0000478-199611000-00008.
- Girschick H.J., Krauspe R., Tschammler A., Huppertz H.I. Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr.* 1998;157(1):28–33. DOI: 10.1007/s004310050761. PMID: 9461359.
- Colina M., Govoni M., Orzincolo C., Trotta F. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):813–821. DOI: 10.1002/art.24540.
- 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):568–572. [Shayakhmetova R.U., Sigidin Ya.A., Kuzmina N.N., Smirnov A.V. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the practice of rheumatologist: Familial cases. *Nauchno-practicheskaya revmatologiya.* 2015;53(5):568–572 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-568-572.
- Копчак О.Л., 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. [Kopchak O.L., Kostik M.M., Mushkin A.Yu. 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 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1498.
- Костик М.М., Копчак О.Л., Чикова И.А. и др. Дифференцированный подход к лечению небактериального остеомиелита у детей: результаты ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(5):505–512. [Kostik M.M., Kopchak O.L., Chikova I.A. et al. Differentiated Approach to Non-Bacterial Osteomyelitis Treatment in Children: the Retrospective Study Results. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2016;15(5):505–512 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1625.
- Завадовская В.Д., Килина О.Ю., Синилкин И.Г., Шульга О.С. Сцинтиграфическая диагностика остеомиелита. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2004;49(1):63–70. [Zavadovskaya V.D., Kilina O.Yu., Sinilkin I.G., Shul'ga O.S. Scintigraphy Diagnostics of Osteomyelitis. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2004;49(1):63–70 (in Russ.)].
- Li C., Li Z., Cao Y. et al. Tofacitinib for the Treatment of Nail Lesions and Palmoplantar Pustulosis in Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2021;157(1):74–78. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.3095.
- Li B., Li G.W., Xue L., Chen Y.Y. Rapid remission of refractory synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome in response to the Janus kinase inhibitor tofacitinib: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8(19):4527–4534. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i19.4527.
- Yang Q., Zhao Y., Li C. et al. Case report: successful treatment of refractory SAPHO syndrome with the JAK inhibitor tofacitinib. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(25):e11149. DOI: 10.1097/MD.00000000000011149.
- Zhao Y., Wu E.Y., Oliver M.S. et al. 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 Res (Hoboken).* 2018;70(8):1228–1237. DOI: 10.1002/acr.23462.
- Ramanan A.V., Hampson L.V., Lythgoe H. et al. Defining consensus opinion to develop randomised controlled trials in rare diseases using Bayesian design: An example of a proposed trial of adalimumab versus pamidronate for children with CNO/CRMO. *PLoS One.* 2019;14(6):e0215739. DOI: 10.1371/journal.pone.0215739.
- Andreasen C.M., Jurik A.G., Glerup M.B. et al. Response to Early-onset Pamidronate Treatment in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: A Retrospective Single-center Study. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1515–1523. DOI: 10.3899/jrheum.181254.
- Schnabel A., Nashawi M., Anderson C. et al. TNF-inhibitors or bisphosphonates in chronic nonbacterial osteomyelitis? — Results of an international retrospective multicenter study. *Clin Immunol.* 2022;238:109018. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109018.