

Патогенез и морфогенез хронического асептического остеомиелита

П.А. Доронина, В.В. Булгакова, С.Г. Раденска-Лоповок

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме. Хронический абактериальный (рецидивирующий) остеомиелит – редкое аутовоспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата неизвестной этиологии, описанное в 1972 году А. Гиде-оном и соавторами как подострый или хронический симметричный остеомиелит. Представлен обзор литературы патогенеза этой болезни. Показаны нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов и его связь с остеолизом. Дано собственное наблюдение некроза и истончения костных балок в сочетании со склерозом межбалочных пространств, а также выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрации с большим количеством остеокластов. В связи с отсутствием патогномичных признаков подчеркнута необходимость клинико-морфологических сопоставлений и генетического исследования в процессе дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: хронический асептический остеомиелит, хронический рецидивирующий остеомиелит, аутовоспалительные заболевания

Для корреспонденции: Стефка Господинова Раденска-Лоповок. E-mail: radenska@mail.ru

Для цитирования: Доронина П.А., Булгакова В.В., Раденска-Лоповок С.Г. Патогенез и морфогенез хронического асептического остеомиелита. Клин. эксп. морфология. 2024;13(2):14–19. DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.14-19.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 05.06.2023. Получена после рецензирования 11.10.2023. Принята в печать 20.11.2023.

Pathogenesis and morphogenesis of chronic nonbacterial osteomyelitis

P.A. Doronina, V.V. Bulgakova, S.G. Radenska-Lopovok

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

Abstract. Chronic nonbacterial (recurrent) osteomyelitis is a rare inflammatory disease of the musculoskeletal system with unknown etiology described in 1972 by A. Gidion et al. as subacute or chronic symmetrical osteomyelitis. This article reviews literature on pathogenesis and morphology of the disease and studies balance violation of pro- and anti-inflammatory cytokines and its association with osteolysis. Morphological manifestations in bone biopsies are given. We describe necrosis and thinning of trabeculae in combination with sclerosis of intertrabecular spaces and pronounced lymphohistiocytic infiltration with a large number of osteoclasts. Due to the absence of specific signs, the necessity of clinical and morphological correlations and genetic research in differential diagnosis is emphasized.

Keywords: chronic nonbacterial osteomyelitis, chronic recurrent osteomyelitis, autoinflammatory diseases

Corresponding author: Stefka G. Radenska-Lopovok. E-mail: radenska@mail.ru

For citation: Doronina P.A., Bulgakova V.V., Radenska-Lopovok S.G. Pathogenesis and morphogenesis of chronic nonbacterial osteomyelitis. Clin. exp. morphology. 2024;13(2):14–19 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.14-19.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 05.06.2023. Received in revised form 10.11.2023. Accepted 20.11.2023.

Введение

Аутовоспалительные заболевания в отличие от классических аутоиммунных характеризуются повышенной активностью врожденного иммунитета, неспровоцированного системным воспалением, без аутореактивных Т-лимфоцитов или аутоантител. Воспалительный

процесс в основном обусловлен клетками и синтезом цитокинов врожденной иммунной системы [1]. Это относится и к такому заболеванию как хронический асептический (небактериальный) остеомиелит (ХАО). В связи с разнообразием неспецифических признаков, а иногда и слабо выраженных воспалитель-

ных изменений диагностика запаздывает или даже отсутствует.

Данное редкое аутовоспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата неизвестной этиологии впервые описано в 1972 году А. Гидеоном и соавт. как подострый или хронический симметричный остеомиелит [2]. Авторы рассматривали это заболевание как гетерогенную группу болезней, в которую входят рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, синдром SAPHO – synovitis, acne pustulosis, hyperostosis, osteomyelitis (синовит, акне пустулезное, гиперостоз, остеомиелит) [2]. Многие исследователи отметили, что у пациентов с ХАО могут присутствовать артрит смежных и отдаленных суставов и нарушение их функции. В 20% случаев проявляются поражения кожи (ладонно-подошвенный пустулез, псориаз, гангренозная пиодермия, синдром Свита), воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) [3–10]. Костные проявления характеризуются разнообразными признаками – от бессимптомного воспаления до множественных очагов лизиса костной ткани. При ревматических заболеваниях, сопутствующем энтезите, псориазическом артрите и воспалительных болезнях кишечника у детей возможно повышение уровня антинуклеарного фактора и HLA-B27-антигена в крови, а также фактора некроза опухоли (TNF- α) в сыворотке крови. Иммунологические показатели остаются в пределах нормы [11].

Заболевание может сопровождаться склерозом костной ткани, патологическими переломами и неврологической симптоматикой. Иногда сильная хроническая боль существенно влияет на качество жизни и психосоциальное развитие пациентов. Патофизиология ХАО полностью не изучена, но несбалансированная экспрессия цитокинов и повышенная активация инфламмосом в моноцитах приводят к преобладанию провоспалительных цитокинов в крови, что способствует воспалению кости и активации остеокластов. Это ведет к лизису костной ткани [12–17].

В связи с отсутствием широко признанных диагностических критериев и биомаркеров «хронический асептический остеомиелит» остается диагнозом исключения. Интервал от появления первых симптомов до окончательного диагноза составляет у детей до 12 месяцев. Биопсия кости не выявляет специфического паттерна заболевания, но гистологическая диагностика может потребоваться в рефрактерных к лечению монофокальных и атипичных случаях, а также для дифференциальной диагностики ХАО. Круг дифференциально-диагностических заболеваний включает саркому Юинга, остеосаркому, метастазы опухолей в кости, остеобластому, лейкемию, лимфому, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, инфекционный остеомиелит, боль растущей кости, фибродисплазию и т.д.

Эпидемиология

Статистические данные о распространенности ХАО не отражают реальной картины заболеваемости.

По некоторым данным, заболеваемость составляет 4:1 000 000 детей, но показатель непрерывно растет по мере получения новых данных о патологии. Первые симптомы заболевания появляются в возрасте от 7 до 12 лет. Чаще болеют дети, но отмечены случаи и у взрослых [17–20]. Лица женского пола по сравнению с мужским заболевают чаще (примерно в 2 раза). Наибольшая частота спорадических ХАО наблюдается в европейских странах. Некоторые ученые связывают такое явление с большей осведомленностью европейских специалистов о данном заболевании [3, 20, 21].

Патогенез

Патогенез ХАО изучен недостаточно. Многими авторами отмечено, что основная причина заключается в нарушении баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в моноцитах пациента. Это приводит к чрезмерной активации остеокластов с остеолитическим разрушением кости [3–6, 13, 18, 19, 22–29]. Некоторые гены способны менять функциональную активность клеток через систему транскрипционных факторов. S.R. Hofmann et al. и D.Y. Zhao et al. выявили, что снижается интерлейкин-10 (IL-10) совместно со снижением синтеза IL-19. Эти цитокины входят в кластер цитокинов, регулируемых хромосомой 1q32 [12, 19, 24, 26–28, 30]. Сниженная экспрессия IL-10 и IL-19 способствует усилению активации инфламмосомы NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) за счет отсутствия ингибирования белкового комплекса. После активации инфламмосомы каспаза-1 расщепляет про-IL-1 β до активного IL-1 β , который запускает экспрессию TNF- α и IL-6 [21, 22, 24–29]. В норме в ответ на стимуляцию толл-подобного рецептора 4 (TLR4) происходит активация митогенактивируемых протеинкиназ (MAPK). К ним относятся внеклеточные киназа-1 и киназа-2 (ERK1/2). Нарушение их активации приводит к снижению фосфорилирования гистона H3S10 на промоторе IL-10 и невозможности нормального функционирования сигнального белка фактора транскрипции (SP-1). В результате нарушается процесс связывания с промотором IL-10 [3, 22, 24–29, 31, 32].

Многие авторы в своих работах отмечают, что провоспалительные цитокины повышают аффинность рецепторов RANK (receptor activator of nuclear factor κ B) к их лиганду RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) на клетках, являющихся предшественниками остеокластов, что приводит к усилению процесса разрушения кости [3, 6, 12, 13, 18, 21, 22].

Наиболее распространенными локализациями патологического процесса являются метафизы трубчатых костей (74%), позвоночник (46%), кости таза (38%), ключицы (25%), нижняя челюсть (18%), грудина (8%) и ребра (8%) [5].

Часто ХАО характеризуется незаметным началом. Поражения могут быть монофокальными и мультифокальными, причем во втором случае асимметрия наблюдается в 60% случаев [21]. У пациентов могут

появиться легкие и самоограниченные монофокальные поражения (хронический небактериальный остеомиелит), а иногда – хронически активные или рецидивирующие мультифокальные очаги (хронический рецидивирующий небактериальный остеомиелит) [19].

Клинические проявления

Наблюдаются типичные признаки воспаления: боль в пораженных костях (причем чаще она усиливается ночью), отек, повышение температуры. Покраснение кожи в месте поражения отмечается не всегда. Также типичны для ХАО жалобы на нарастание и затухание болей. В некоторых случаях бывают бессимптомные поражения тел позвонков [7, 14, 19].

Прогноз может быть благоприятным (саморазрешение за период от нескольких месяцев до нескольких лет). Описаны осложнения разной степени тяжести: от легкой до инвалидизирующей. При этом наблюдаются асимметрия длины конечностей, кифоз, хроническая спондилоартропатия, коллапс позвонков и задержка роста из-за раннего закрытия ростовых хрящей [4, 7, 33–36]. Литические поражения, характерные для ХАО, могут привести к угловым деформациям, потере длины и патологическим переломам костей кисти [4, 8, 33–35]. Хроническое воспаление в зоне метафиза вызывает изменение формы длинных костей за счет ее утолщения и процессов склерозирования, что является характерным диагностическим признаком при ХАО [37]. На поздних стадиях ХАО на рентгенограммах наряду с лизисом кости могут наблюдаться очаги склероза и гиперостоза. Специфические изменения для раннего ХАО не выявлены [19, 37].

Согласно многим исследованиям, лабораторные данные демонстрируют у пациентов с ХАО повышенные маркеры воспаления: С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов (от 19 до 90% в разных исследованиях) [3–5, 7, 18, 19, 21, 22]. У пациентов с ХАО лейкоцитоз был описан в 14–20% случаев. Возможно наличие антиядерных антител (ANA; 8–38%) и HLA-B27 (2–25%), также наблюдается повышенный уровень цитокинов и/или хемокинов в сыворотке крови [19]. У части пациентов уровни *TNF-α* и *IL-6* в сыворотке могут быть слегка повышены [3, 12, 18–20, 22, 24–27, 38].

Золотым стандартом ранней диагностики ХАО является МРТ всего тела. Данный метод позволяет получить информацию о распределении поражений. МРТ всего тела может быть выполнена для проверки любых скрытых поражений, особенно в позвоночнике [8, 18, 39, 40].

Важное место в диагностике ХАО занимает биопсия. Проведение биопсии костной ткани необходимо и должно быть выполнено всем пациентам с целью исключения наличия злокачественных опухолей, таких как гистиоцитоза, саркома Юинга, остеосаркома, лимфома, лейкемии, а также инфекционных заболеваний [7].

Морфологические признаки

В очаге поражения отмечается лимфоцитарная инфильтрация, причем состав инфильтрата зависит от стадии развития заболевания: на первых этапах это в основном врожденные иммунные клетки, включая нейтрофилы и моноциты. Тем не менее микробиологическое исследование посева не выявляет возбудитель. По нашим данным, длительное течение характеризуется наличием большого количества лимфоцитов, включая плазматические клетки. Выявленные нами изменения согласуются с результатами исследований D.Y. Zhao et al., Y.G. Karunaratne et al. и A. Taddio [4, 7, 21, 41].

Имеет место дезорганизация костных балок, а именно истончение и уменьшение их количества. Нами отмечены нарушение конфигурации балок и остеолиз. Межбалочные пространства лишены костного мозга. Эти признаки описаны также другими авторами [2, 31, 42–44]. При изучении морфологии пораженной костной ткани можно увидеть явления фиброза и склероза.

Также возможно наличие участков некроза губчатой кости с периостальной реакцией и воспалением прилегающих мягких тканей. Сосуды в очаге воспаления полнокровны. В очаге активного воспаления выявляются гигантские многоядерные клетки типа остеокластов. При хроническом течении заболевания наблюдаются явления жировой инволюции костного мозга.

Гистологические данные ХАО не являются патогномоничными и представляют собой типичную картину хронического воспаления. Однако патологоанатом может заподозрить это заболевание и обсуждать его с клиницистами. Диагностика основана на совокупности результатов клинико-морфологических и лабораторных исследований.

Для диагностики ХАО необходимо проверить воспалительные изменения в костной ткани и провести бактериологическое исследование крови и содержимого из очага деструкции. Биопсия костной ткани важна для исключения онкологических и инфекционных заболеваний, таких как туберкулез и грибковая инфекция, которые могут имитировать клиническую картину ХАО [11].

Выявленные нами морфологические изменения согласуются с данными других авторов [3, 10 21, 45]. Особую трудность в диагностике составляют случаи монофокального, а также рецидивирующего поражения.

В связи с выраженным неспецифическим воспалением лекарственными средствами первого выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Их применение направлено на коррекцию чрезмерной активности остеокластов за счет снижения продукции простагландинов и уменьшение болевого синдрома [5, 7, 45]. По данным Eurofever International Registry, у 91% пациентов после терапии НПВС достигается частичная или полная ремиссия. Эффективность НПВС оценивается в 43–83% [2, 4, 7, 10]. Обзор данной литературы доказал обоснованность назначения

базисных лечебных средств. Препаратами второго выбора являются кортикостероиды, действие которых направлено на снижение NFκB- (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) зависимой экспрессии провоспалительных цитокинов [2, 4, 46]. Помимо этого в терапии могут использоваться рекомбинантные антагонисты рецептора IL-1 или антитела против IL-1. Также применяются блокаторы рецепторов RANK [5, 7, 21, 25 37, 47].

Заключение

Хронический асептический остеомиелит и его более тяжелая форма – хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит являются аутовоспалительными заболеваниями, поражающими костную ткань из-за нарушения регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов и патологической активации остеокластов. В настоящее время «хронический асептический остеомиелит» остается диагнозом исключения ввиду отсутствия специфических проявлений, которые могли бы помочь в диагностике. Гистологическое исследование очага поражения способствует выявлению неспецифического абактериального воспаления костной ткани. Сочетание некроза костных балок и склероза межбалочных пространств, а также клинико-лабораторных проявлений помогает в дифференциальной диагностике. Лечение в значительной степени основано на ретроспективных данных и включает в себя использование противовоспалительных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды) и бифосфонатов. Изучение молекулярных звеньев патогенеза позволит сформировать более полное понимание развития болезни, на основе которого будет возможно внедрение новых методов диагностики и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Ziegeler K, Eshed I, Diekhoff T, Hermann KG. Imaging of joints and bones in autoinflammation. *J Clin Med.* 2020;9(12):4074. DOI: 10.3390/jcm9124074.
- Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris).* 1972;15(3):329–42. PMID: 4403064.
- Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, Morbach H, Pablik J, Ferguson PJ et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): presentation, pathogenesis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(6):542–54. DOI: 10.1007/s11914-017-0405-9.
- Karunaratne YG, Davies J, Carty CP, Graham D. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the hand: a rare pediatric condition. *Hand (NY).* 2021;16(2):213–22. DOI: 10.1177/1558944719846599.
- Gicchino MF, Diplomatico M, Granato C, Capalbo D, Marzuillo P, Olivieri AN et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):26. DOI: 10.1186/s13052-018-0463-3.
- Ferguson PG, El-Shanti H. Majeed syndrome: a review of the clinical, genetic and immunologic features. *Biomolecules.* 2021;11(3):367. DOI: 10.3390/biom11030367.
- Taddio A, Ferrara G, Insalaco A, Pardeo M, Gregori M, Finetti M et al. Dealing with chronic non-bacterial osteomyelitis: a practical approach. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):87. DOI: 10.1186/s12969-017-0216-7.
- Tsitsami E, Dermentzoglou V, Moschovi M, Chrousos GP. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with contaminant futures of juvenile idiopathic arthritis. *Case Rep Rheumatol.* 2011;2011:210795. DOI: 10.1155/2011/210795.
- Girschick HJ, 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. DOI: 10.1038/ncprheum0653.
- Girschick H, Finetti M, Orlando F, Schalm S, Insalaco A, Ganser G et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1203–1211. DOI: 10.1093/rheumatology/key058.
- 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. DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1498.
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. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics.* 2016;15(1):33–44 (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1498.
- Hofmann SR, Kapplusch F, Mäbert K, Hedrich CM. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO) – a systematic review. *Mol Cell Pediatr.* 2017;4(1):7. DOI: 10.1186/s40348-017-0073-y.
- Hofmann SR, Schnabel A, Rosen-Wolf A, Morbach H, Girschick HJ, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis: pathophysiological concepts and current treatment strategies. *J Rheumatol.* 2016;43(11):1956–64. DOI: 10.3899/jrheum.160256.
- Hedrich CM, Hahn G, Girschick HJ, 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):845–54. DOI: 10.1586/1744666X.2013.824670.
- Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, Morbach H, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11(1):47. DOI: 10.1186/1546-0096-11-47.
- Hofmann SR, Roesen-Wolff A, Hahn G, Hedrich CM. Update: cytokine dysregulation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO). *Int J Rheumatol.* 2012;2012:310206. DOI: 10.1155/2012/310206.

17. *Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick HJ.* Autoinflammatory bone disorders. *Clin Immunol.* 2013;147(3)12:185–96. DOI: 10.1016/j.clim.2012.12.012.
18. *Kim SM, Lee SK.* Chronic non-bacterial osteomyelitis in the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2019;45(2):68–75. DOI: 10.5125/jkaoms.2019.45.2.68.
19. *Zhao DY, McCann L, Hahn G, Hedrich CM.* Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100095. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100095.
20. *Skrabl-Baumgartner A, Singer P, Greimel T, Gorkiewicz G, Hermann J.* Chronic non-bacterial osteomyelitis: a comparative study between children and adults. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):49. DOI: 10.1186/s12969-019-0365-5.
21. *Koryllou A, Mejri M, Theodoropoulou K, Hofer M, Carlo-magno R.* Chronic nonbacterial osteomyelitis in children. *Children (Basel).* 2021;8(7):551. DOI: 10.3390/children8070551.
22. *Hedrich CM, Morbach H, Reiser C, Girschick HJ.* 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.
23. *Young S, Sharma N, Lee JH, Chitu V, Neumeister V, Sohr E et al.* Mast cells enhance sterile inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis. *Dise Model Mech.* 2019;12(8):dmm040097. DOI: 10.1242/dmm.040097.
24. *Hedrich CM, Bream JH.* Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. *Immunol Res.* 2010;47(1-3):185–206. DOI: 10.1007/s12026-009-8150-5.
25. *Hofmann SR, Kubasch AS, Ioannidis C, Rösen-Wolff A, Girschick HJ, Morbach H et al.* Altered expression of IL-10 family cytokines in monocytes from CRMO patients result in enhanced IL-1 β expression and release. *Clin Immunol.* 2015;161(2):300–7. DOI: 10.1016/j.clim.2015.09.013.
26. *Митрофанов В.Н., Живцов О.П., Орлинская Н.Ю., Давыденко Д.В.* Экспериментальная модель хронического очагового остеомиелита для исследований *in vivo*. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(1): 71–77. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.71-77.
Mitrofanov VN, Zhivotov OP, Orlinskaya NYu, Davydenko DV. Experimental model of chronic focal osteomyelitis for *in vivo* studies. *Clinical and experimental morphology.* 2021;10(1):71–77 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.71-77.
27. *Hofmann SR, Morbach H, Schwarz T, Rösen-Wolff A, Girschick HJ, Hedrich CM.* Attenuated TLR4/MAPK signaling in monocytes from patients with CRMO results in impaired IL-10 expression. *Clin Immunol.* 2012;145(1):69–76. DOI: 10.1016/j.clim.2012.07.012.
28. *Hofmann SR, Schwarz T, Möller JC, Morbach H, Schnabel A, Rösen-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(3):317–27. DOI: 10.1016/j.clim.2011.08.012.
29. *Hofmann SR, Rösen-Wolff A, Tsokos GC, Hedrich CM.* Biological properties and regulation of IL-10 related cytokines and their contribution to autoimmune disease and tissue injury. *Clin Immunol.* 2012;143(2):116–27. DOI: 10.1016/j.clim.2012.02.005.
30. *Cox AJ, Ferguson PJ.* Update on the genetics of nonbacterial osteomyelitis in humans. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):521–5. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000530.
31. *Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, Ochoa L, Leal SM, Pelet A et al.* Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet.* 2005;42(7):551–7. DOI: 10.1136/jmg.2005.030759.
32. *Greenhill CJ, Jones GW, Nowell MA, Newton Z, Harvey AK, Moideen AN et al.* Interleukin-10 regulates the inflammasome-driven augmentation of inflammatory arthritis and joint destruction. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):419. DOI: 10.1186/s13075-014-0419-y.
33. *Borzutzky A, Stern S, Reiff A, Zurakowski D, Steinberg EA, Dedeoglu F et al.* Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1190–7. DOI: 10.1542/peds.2011-3788.
34. *Roderick MR, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) – advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):47. DOI: 10.1186/s12969-016-0109-1.
35. *Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P et al.* Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):279–85. DOI: 10.1136/ard.2004.023838.
36. *Roderick MR, Sen ES, Ramanan AV.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children and adults: current understanding and areas for development. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(1):41–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kex066.
37. *Ковалинин В.В., Клещевникова К.Ю., Джанчатовна Б.А.* Лучевая диагностика остеомиелита. Русский электронный журнал лучевой диагностики. 2014;4(3):66–77. Доступно по адресу: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22934283> (получено 15.05.2023).
Kovalinin VV, Kleshevnikova KYu, Dzhanchatova BA. The radiology of osteomyelitis. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2014;4(3):66–77 (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=22934283>.
38. *Scianaro R, Insalaco A, Bracci Laudiero L, De Vito R, Pezzullo M, Teti A et al.* Deregulation of the IL1beta axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:30. DOI: 10.1186/1546-0096-12-30.
39. *Padwa BL, Dentino K, Robson CD, Woo SB, Kurek K, Resnick CM.* Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis of the jaw: clinical, radiographic, and histopathologic features. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(12):2393–402. DOI: 10.1016/j.joms.2016.05.021.
40. *Deplano L, Piga M, Porcu M, Stecco A, Suri JS, Mannelli L et al.* Whole-body MRI in rheumatology: major advances and future perspectives. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(10):1770. DOI: 10.3390/diagnostics11101770.
41. *Zhao Y, Ferguson PJ.* Chronic non-bacterial osteomyelitis and autoinflammatory bone diseases. *Clin Immunol.* 2020;216: 108458. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108458.
42. *Kroner J, Kovtun A, Kemmler J, Messmann JJ, Strauss G, Seitz S et al.* Mast cells are critical regulators of bone fracture-induced inflammation and osteoclast formation and activity. *J Bone Miner Res.* 2017;32(12):2431–44. DOI: 10.1002/jbmr.3234.

43. Fritz J, Tzaribatchev N, Claussen CD, Carrino JA, Horger MS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology*. 2009;252(3):842–51. DOI: 10.1148/radiol.2523081335.
44. Costi S, Germinario S, Pandolfi M, Pellico MR, Amati A, Gattinara M et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis and inflammatory bowel disease: a literature review-based cohort. *Children (Basel)*. 2023;10(3):502. DOI: 10.3390/children10030502.
45. Чичко А.М., Башлакова А.Н., Бегун А.Н., Бусовцова И.А., Бостынец А.А., Крылова-Олефиренко А.В. Сложности диагностики хронического небактериального остеомиелита у детей. *Медицинский журнал*. 2022;4(82):126–132. DOI: 10.51922/1818-426X.2022.4.126.
- Chichko AM, Bashlakova AN, Begun AN, Busovcova IA, Bostynec AA, Krylova-Olefirrenko AV. Difficulties of the diagnosis of chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Medical Journal*. 2022;4(82):126–132 (In Russ.). DOI: 10.51922/1818-426X.2022.4.126.
47. Kostik MM, Kopchak OL, Chikova IA, Isupova EA, Mushkin AY. Comparison of different treatment approaches of pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):89–96. DOI: 10.1007/s00296-018-4151-9.

Информация об авторах

Полина Андреевна Доронина – студентка 4-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Варвара Викторовна Булгакова – студентка 4-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Стефка Господинова Раденска-Лоповок – доктор медицинских наук, профессор, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Author information

Polina. A. Doronina – 4th-year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0009-0004-4176-8793>

Varvara V. Bulgakova – 4th-year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-4578-6874>

Stefka G. Radenska-Lopovok – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-4669-260X>