

Синдром SAPHO: описание двух наблюдений

А.Г. Бочкова, Е.А. Братыгина, Е.Ю. Тюхова, Н.В. Бунчук
НИИР РАМН, Москва

Синдром SAPHO, названный по первым буквам основных симптомов (Synovitis -синовит, Acne – акне, Pustulosis – пустулез, Hyperostosis –гиперостоз и Osteitis -остеит) – редкое хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся сочетанием своеобразных кожных (ладонно-подошвенный пустулез, акне конглобата или акне фульминанс, гнойный гидраденит) и костно-суставных изменений (остеит различных локализаций и синовит) [2] Впервые это название было предложено в 1987 г. A. Chamot и соавт. [цит по 3]. В отечественной литературе, насколько нам известно, о наблюдениях синдрома SAPHO у взрослых до сих не сообщалось, хотя в 2004 г. В.В. Бадочкиным был опубликован обзор сведений об этом заболевании [1].

В этой статье мы приводим наблюдения двух больных синдромом SAPHO.

Больная П. Заболела в 1979 г. в возрасте 29 лет, когда впервые возник эпизод интенсивных болей воспалительного характера (боли усиливались в покое, особенно ночью) в нижней части спины с иррадиацией в левое бедро, из-за которых пациентка с трудом передвигалась. Боли прошли через несколько месяцев на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Более 15 лет считала себя здоровой. В 1995 г. вновь возникла боль в области поясницы, отмечены субфебрилитет и повышение СОЭ до 60 мм/час. Диагноз уточнен не был. Эффект лечения НПВП был неполным, с этого времени боли в поясничном отделе стали постоянными. В 2001 г. неожиданно развилась нестерпимая боль в области грудины, а также грудного отдела позвоночника. Рентгенологическое обследование выявило клиновидную деформацию ряда тел грудных и поясничных позвонков, а при сцинтиграфии скелета установлено накопление радиофармпрепарата в этих позвонках и грудине. Возникшее подозрение на онкологический процесс было исключено после биопсии грудины. Диагноз оставался неясным, предполагался анкилозирующий спондилит.

Стойкие боли в грудном, поясничном отделах позвоночника и грудине сохранялись, вынуждая больную постоянно принимать НПВП. Обследована нами впервые в 2005 г. Диагноз анкилозирующего спондилита был отвергнут в связи с отсутствием рентгенологических признаков сакроилиита и относительной сохранностью движений в позвоночнике, но, главное, благодаря обнаружению своеобразных изменений со стороны скелета и кожи, не свойственных этому заболеванию. Выявлены пустулезные изменения кожи левой ладони, характеризовавшиеся определенной динамикой развития: вначале возникали множественные пустулы или везикуло-пустулы в средней части ладони и/или в области возвышения большого пальца с узким ободком эритемы. Их появление сопровождалось сильным зудом и некоторой болезненностью. Кожа над пустулами легко повреждалась, и отдельные кожные элементы вскрывались и сливались, образуя крупные дефекты эпидермиса (рис. 1). Эти

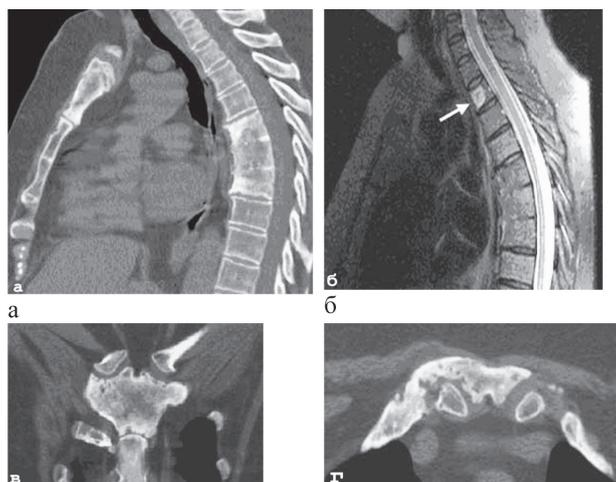
Рисунок 1

ОТДЕЛЬНЫЕ МЕЛКИЕ ПУСТУЛЫ И СЛИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ У БОЛЬНОЙ П.



изменения проходили самостоятельно, не оставляя следов, в течение 1-2 месяцев. Выяснено, что эпизоды пустулеза на ладонях, а также подошвах неоднократно наблюдались и раньше, совпадая с обострениями болей в спине. При этом у пациентки отсутствовали изменения ногтей на кистях и стопах, псориаз кожи и семейный анамнез псориаза. При осмотре отмечены умеренная дефигурация и болезненность грудино-ключичных сочленений,

**БОЛЬНАЯ П. КТ (А) И МРТ (Б, РЕЖИМ T2-FS)
ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА; КТ (В И Г)
ГРУДИНЫ**



болезненность грудины и прилегающих к ней ребер, остистых отростков 6-7-8-го грудных и 4-5-го поясничных позвонков. Подвижность позвоночника была несколько ограничена в поясничном отделе (симптом Томайера 20 см, симптом Шобера 3 см) и сохранена в грудном и шейном отделах. Суставы конечностей не изменены. Внутренние органы – без видимой патологии. Увеличена СОЭ до 56 мм/час, другие клинические, биохимические и иммунологические показатели крови, а также анализ мочи без отклонений от нормы. Выявлен HLA-B27. Рентгенологических изменений крестцово-подвздошных суставов не установлено. На компьютерных томограммах (КТ) грудного отдела позвоночника (рис. 2а) признаки перенесенного спондилита: передняя клиновидная деформация и сращение тел Th_{VI}, Th_{VII} и Th_{VIII}, эрозивное поражение верхней замыкательной пластинки Th_{VI} и нижней замыкательной пластинки Th_{VIII}, неровность передней поверхности тел этих позвонков, многочисленные участки просветления костной ткани в телах Th_{VI}, Th_{VII} и Th_{VIII} и обширные зоны остеосклероза в телах Th_{VI} и Th_{VIII}, краевые передние остеофиты. На магнитно-резонансных томограммах (МРТ) позвоночника (режим T2 FS) отмечается (рис 2б, указано стрелкой) выраженный воспалительный отек большей части тела Th_{III}; в телах Th_{VI}, Th_{VII} и Th_{VIII}, наиболее измененных по данным КТ, признаков активного воспаления нет, имеется диффузный фиброз костного мозга. Признаки перенесенного спондилита (деструкция замыкательных пластинок, частичный анкилоз, зоны остеосклероза) без признаков активного воспаления выявлены при МРТ-исследовании также в L_{IV} и L_V. На КТ грудины (сагиттальный срез представлен на рис.2а) значительно деформирована рукоятка, верхняя ее часть расширена и фрагментирована, перестройка костной структуры с зонами просветления и склероза, преимущественно в нижней части. На томограмме в коронарной проекции (рис 2в) дополнительно определяется эрозивное и субхондральный склероз в местах сочленения рукоятки и тела, а также деструкция сочленений грудины с ключицами. На аксиальной томограмме (рис. 2г) помимо этого видны деструкция, остеосклероз, расширение внутреннего конца правой ключицы и частичное анкилозирование грудино-ключичного сустава.

На основании сочетания своеобразных изменений скелета (остеит и гиперостоз рукоятки грудины и правой ключицы, остеит ряда тел грудных и поясничных позвонков) с ладонным пустулезом был установлен диагноз синдрома SAPHO. Начато лечение преднизолоном (15 мг/сут), что привело к быстрому снижению выраженности боли в грудной и грудном отделе позвоночника и нормализации СОЭ. Однако преднизолон пришлось отменить вследствие плохой переносимости (неконтролируемая артериальная гипертензия). Вновь усилились боли в грудной и позвоночнике, вновь увеличилась

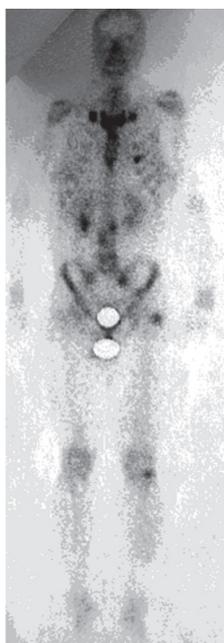
СОЭ. В течение двух месяцев применялся фосамакс внутрь в дозе 70 мг/нед без отчетливого положительного эффекта. Требовался постоянный прием диклофенака (100-200 мг/сут), при усилении болей в/м вводился дипроспан. Учитывая стойкие боли в грудном отделе позвоночника и грудной клетке, наличие очага активного воспаления в Th_{III} по данным МРТ, а также отсутствие эффекта от стандартной терапии, пациентке было начато лечение памидронатом. Препарат Аредия в разовой дозе 60 мг вводился внутривенно капельно. Всего проведено 3 инфузии с интервалом 1 и 3 месяца. Уже после первой инфузии памидроната уменьшились боли в позвоночнике, нормализовалась СОЭ, снизилась потребность в НПВП и внутримышечных инъекциях дипроспана; пациентка смогла вернуться к трудовой деятельности. После 2-ой и 3-ей инфузии наступило стойкое значительное улучшение состояния, которое сохранялось в течение 4 месяцев. Затем боли в грудном отделе позвоночника постепенно возобновились. В настоящее время планируется проведение регулярной поддерживающей терапии памидронатом или золендронатом (внутривенные инфузии с интервалом в 3-4 месяца).

У больной С., 27 лет через 3 месяца после родов внезапно появились акне на коже груди, рук, ног, затем присоединились зудящие пустулезные высыпания на ладонях и подошвах. Еще через 3 месяца возникли боли воспалительного характера в нижнегрудном отделе позвоночника, а также боли в ребрах, грудной клетке, костях таза, левом коленном суставе. Заметила припухание грудино-ключичных суставов. Применение различных НПВП было малоэффективным. При обследовании нами через 6 месяцев от начала заболевания отмечены пустулез на ладонях и подошвах, единичные неосложненные акне на туловище. Резко болезненная пальпация рукоятки грудины, паравerteбральных мышц в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, большого вертела левой бедренной кости

и латерального проксимального мышелка левой большеберцовой кости. Установлено ограничение движений в грудном и поясничном отделах позвоночника (симптом Отта 2 см, Шобера 2,5 см, Томайера 28 см). Со стороны внутренних органов существенных изменений не обнаружено. СОЭ 40 мм/час, HLA-B27 отсутствует, другие гематологические, биохимические и иммунологические показатели крови, а также показатели анализа мочи не изменены.

Рентгенологических признаков сакроилиита не найдено, на рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника, коленных и тазобедренных суставов изменений также не обнаружено. На скintiграммах скелета (метилендифосфонат, соединенный с ^{99m}технецием) (рис. 3) установлено повышенное накопление радиофармпрепарата в

Рисунок 3
БОЛЬНАЯ С. СЦИНТИГРАФИЯ СКЕЛЕТА



грудине (рукоятка и верхняя треть тела), ключицах (стернальные отделы), переднем отрезке четвертого ребра слева, в телах ряда грудных (Th_{IX}, Th_{XI}, Th_{XII}) и поясничных (L_{I-V}) позвонков, большом вертеле левой бедренной кости, нижних задних подвздошных остях, а также в латеральном отделе проксимального эпифиза левой большеберцовой кости. На КТ отмечена деструкция суставных поверхностей рукоятки и тела грудины, склероз прилегающих к этому суставу отделов костей, а также большая зона остеосклероза в теле Th_X (рис. 4). На МРТ (рис. 5, режим T2-FS) установлено, что в теле Th_X наряду с фиброзом костного мозга отмечается отек. Кроме того, на МРТ левого коленного сустава выявлен отек латерального мышелка большеберцовой кости, а с помощью ультразвукового исследования обнаружен отек сухожилий мышц в месте прикрепления к большим вертелам, больше слева.

Установлен диагноз синдрома SAPHO: множес-

Рисунок 4
БОЛЬНАЯ С. КТ ПОЗВОНОЧНИКА И ГРУДИНЫ

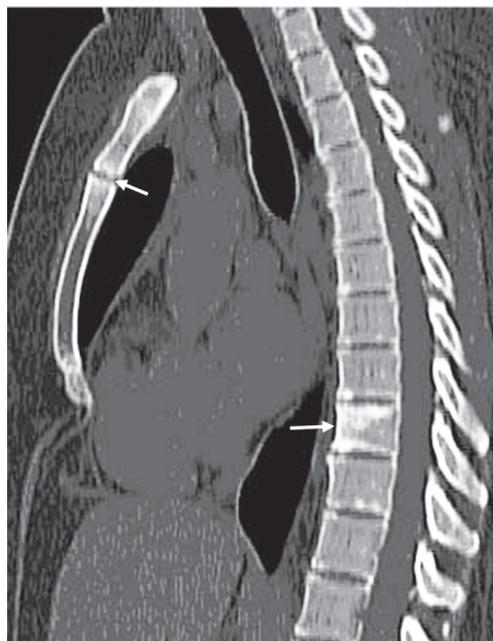


Рисунок 5
БОЛЬНАЯ С. МРТ (РЕЖИМ T2-FS) ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА (СТРЕЛКОЙ УКАЗАНА ЗОНА ОТЕКА)



твенный остеит с локализацией в грудине, ключицах, Th_X, 4 левом ребре, большом вертеле левой бедренной кости, нижних задних подвздошных остях и проксимальном мышелке левой большеберцовой кости; артрит грудино-ключичных суставов (в анамнезе), ладонно-подошвенный пустулёз.

На фоне применения преднизолона в дозе 20 мг/сут состояние больной быстро и значительно улучшилось, практически прекратились боли, СОЭ снизилась до 24 мм/час. В дальнейшем, после снижения дозы преднизолона наступило обострение (усиление болей в грудине, нижнегрудном отделе позвоночника, левом коленном суставе). Начато лечение памидронатом в дозе 60 мг. Проведены три

внутривенные инфузии с интервалами 1 и 4 месяца. После 2-ой инфузии препарата наступило стойкое значительное уменьшение болей, нормализовалась СОЭ, удалось отменить глюкокортикоиды (ГК). Состояние оставалось стабильным в течение 4-х месяцев после окончания третьей инфузии, хотя боли в области грудины и грудного отдела позвоночника сохранялись, из-за чего требовался эпизодический прием диклофенака. Повторная скintiграфия скелета, проведенная через 2 месяца после последней инфузии памидроната, показала, что существенной положительной динамики костных изменений нет. Через 5 месяцев после окончания терапии памидронатом отмечены усиление болей в большом вертеле левой бедренной кости, появление болей в поясничном отделе позвоночника, а также рецидив пустулеза на стопах и повышение СОЭ до 54 мм/час. Рекомендована повторная серия инфузий этого препарата.

Обсуждение

У наблюдавшихся нами больных были типичные проявления синдрома SAPHO, которые соответствовали диагностическим критериям этого заболевания, предложенным M.Kahn и соавт. [2]: 1) мультифокальный остеит (сопровождающийся и не сопровождающийся изменениями кожи); 2) стерильный острый или хронический синовит, сопровождающийся пустулезом или псориазом ладоней и подошв, или акне, или гидроаденитом; 3) стерильный остеит, сопровождающийся одним из видов перечисленных выше изменений кожи. Для диагностики синдрома SAPHO достаточно любого одного из этих критериев.

У первой больной отмечалась хроническая (длительность костных проявлений около 30 лет) рецидивирующая форма болезни: множественный остеит позвоночника, грудины и ключицы в сочетании с периодически возникавшим ладонным пустулезом. У второй больной синдром SAPHO диагностирован уже в первые месяцы после начала болезни и характеризовался еще более распространенным поражением скелета (грудина, ключицы, ребра, позвоночник, подвздошные кости, бедренная и большеберцовая кости) в сочетании с ладонно-подошвенным пустулезом.

Поражение скелета (остеит) является наиболее постоянным и трудным для диагностики и дифференциальной диагностики проявлением синдрома SAPHO. Остеит при синдроме SAPHO во многом (клинически, рентгенологически и морфологически) напоминает бактериальный остеомиелит, но в преобладающем большинстве случаев выделить микроорганизмы из очагов поражения костной ткани не удается [9,10]. Исключение составляют отдельные описания выделения *Propionibacterium acnes* из очагов остеоита у больных с осложненными акне [4]. Морфологические изменения неспецифичны: в костном мозге отмечается полиморфное

воспаление с наличием нейтрофилов, моноцитов, плазматических и гигантских клеток; на более поздней стадии преобладают моноциты и склеротические изменения [12]. «Подсказками» для диагностики синдрома SAPHO являются два обстоятельства: обязательная локализация костного процесса в области грудины и прилегающих к ней отделов ключиц и первых ребер и особенности рентгенологической картины остеоита. Наряду с деструктивными изменениями, в очаге поражения довольно быстро развивается диффузный остеоэксостоз, а позже возникает неравномерное утолщение кости – гиперостоз, что отражено в названии болезни. Свойственное синдрому SAPHO избыточное костеобразование (или гиперостоз) в позвоночнике может приводить к сращению позвонков, развитию паравертебральной оссификации, похожей на синдесмофиты или парасиндесмофиты, а в длинных трубчатых костях – на периостит. Нередко наблюдаются анкилозирование грудино-ключичных суставов, а также суставов между грудиной и 1-ым ребром и оссификации расположенных поблизости связок и энтезисов. Лучшим методом выявления очагов остеоита является скintiграфия скелета. В случае поражения передне-верхних отделов грудной клетки может отмечаться своеобразный скintiграфический признак синдрома SAPHO – симптом «рогов быка» – значительное накопление изотопа в рукоятке грудины и прилегающих отделах ключиц (рис. 3). Для детализации костных изменений существенное значение имеет КТ. Не менее важную диагностическую и дифференциально-диагностическую роль играет МРТ, с помощью которой удается дополнительно оценить состояние прилегающих к кости мягких тканей. Следует отметить, что у ряда больных синдромом SAPHO в случае поражения позвоночника выявляется отек межпозвоночных дисков и мягких тканей около тел позвонков, затрудняющий отграничение этой болезни от инфекционного спондилодисцита. Примечательно, что МРТ-изменения позвоночника при синдроме SAPHO могут быть неотличимы от картины спондилита или спондилодисцита у больных анкилозирующим спондилитом или другими спондилоартропатиями, в том числе псориатическим [13].

У наблюдавшихся нами больных отмечался артрит грудино-ключичных и манубриостернальных суставов, что является характерным признаком синдрома SAPHO. При этом синдроме синовит может возникать в тех суставах, где имеется остеит («реактивный синовит»), но может наблюдаться и вне связи с поражением костей.

Со времени первых описаний синдрома SAPHO в литературе обсуждается вопрос о том, что он является не самостоятельным заболеванием, а лишь особой формой псориатического артрита. Приводится мнение некоторых дерматологов о том, что ладонно-подошвенный пустулез представляет

собой одну из форм псориаза. Указывается также и на возможность развития у больных вульгарным псориазом изменений скелета, считающихся характерными для синдрома SAPHO (поражение грудины и грудино-ключичных суставов, спондилит, костная пролиферация). В качестве контраргументов указывается на возможность развития характерных проявлений синдрома SAPHO без изменений кожи (особенно у детей) или при наличии только осложненных акне, на частое отсутствие зависимости между течением дерматологических и костных симптомов, на нетипичность для синдрома SAPHO тех особенностей поражения суставов, которые свойственны псориазическому артриту (вовлечение дистальных межфаланговых суставов, осевой характер артрита, костная деструкция), а также дактилита. Существует и «компромиссное мнение», в соответствии с которым синдром SAPHO, так же как и псориазический артрит, относятся к одной группе болезней – серонегативным спондилоартропатиям, что определяет некоторое сходство, но не исключает и известных различий [15].

У наблюдавшихся нами больных типичных для псориаза изменений кожи и ногтей не отмечалось, отсутствовали и сведения о псориазе у ближайших родственников.

До последнего времени в лечении синдрома SAPHO использовались лишь НПВП и ГК. Системное применение преднизолона обычно значительно ослабляет костные боли, однако для достижения эффекта требуются средние суточные дозы (15 мг и более), а по мере их снижения нередко наступает обострение, как и у наблюдавшихся нами пациенток. Влияние ГК на течение остейта не изучено. Применение метотрексата, циклоспорина, лефлуномида, сульфасалазина и антибиотиков, как правило, неэффективно [5,6,7], хотя контролируемых исследований эффективности различных средств и методов лечения синдрома SAPHO до сих пор не проводилось.

В последние годы появились публикации об отдельных случаях успешного применения бисфосфонатов при резистентном синдроме SAPHO. Обычно использовался памидронат, вводившийся внутривенно, хотя известно сообщение и о благоприятном эффекте золендроновой кислоты [5,6,14]. Так, описаны результаты лечения памидронатом 10 пациен-

тов с синдромом SAPHO [5]. Препарат применялся внутривенно в дозе 60 мг, двукратно с интервалом 1 месяц. В случае недостаточного эффекта циклы лечения повторялись. Полная ремиссия клинических проявлений отмечена у 3 пациентов, у 6 пациентов наблюдался частичный, но клинически существенный эффект (как в отношении костных, так и кожных проявлений), у 1 больного эффект памидроната отсутствовал. Переносимость лечения была хорошей. Памидронат в этом наблюдении оказался очень эффективным и для кожных проявлений. Механизм лечебного действия бисфосфонатов при синдроме неясен, хотя известно, что *in vitro* эти препараты способны подавлять секрецию ряда медиаторов воспаления [цит. по 14].

Описано несколько наблюдений успешного применения ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа, преимущественно инфликсимаба, для лечения синдрома SAPHO. Инфликсимаб применялся в дозе 5 мг/кг у 4 пациентов по схеме, используемой в лечении ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. В первой публикации сообщалось о достижении полной клинической ремиссии после 2-3 инфузий препарата и ее поддержании в течение 12 месяцев продолжающейся терапии. После отмены инфликсимаба у всех пациентов наступило обострение. Обращает на себя внимание усиление ладонно-подошвенного пустулеза, наблюдавшееся у двух больных на фоне терапии инфликсимабом [7]. В другой публикации сообщалось об успешных результатах применения инфликсимаба у 16 пациентов и этанерцепта у 2 пациентов с синдромом SAPHO, особенно в отношении остейта [11].

Таким образом, синдром SAPHO – редко диагностируемое заболевание из группы спондилоартритов, которое не всегда вовремя распознается, особенно если поражения кожи небольшие или отсутствуют на момент осмотра. Чтобы избежать ненужных обследований и неправильного лечения, необходима своевременная диагностика синдрома с помощью современных методов визуализации остейта (сцинтиграфия скелета, МРТ, КТ). Оптимальная терапия синдрома на сегодня не уточнена, применение бисфосфонатов и ингибиторов ФНО-а значительно улучшает качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.В.Бадюкин. Синдром SAPHO (обзор). *Научно-практ. ревматол.*, 2004, 3, 61-5.
2. Kahn M-F, Kahn MS. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1994, 8, 333-62.
3. Schilling F, Kessler S. SAPHO syndrome: clinico-rheumatologic and radiologic differentiation and classification of a patient sample of 86 cases. *Z. Rheumatol.*, 2000, 59(1), 1-28.
4. Kotilainen P, Merilahti-Palo R, Lehtonen OP et al. *Propionibacterium acnes* isolated from sternal osteitis in a patient with SAPHO syndrome. *J. Rheumatol.*, 1996, 23, 1302-04.
5. Amital H, Applbaum YH, Aamar S et al. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(1), 137, 137-8.

6. Guignard S, Job-Deslandre C, Sayag-Boukris V, Kahan A. Pamidronate treatment in SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine*, 2002, 69(4), 392-6.
7. Massara A, Cavazzini PL, Trotta F. In SAPHO syndrome anti-TNF-alpha therapy may induce persistent amelioration of osteoarticular complaints, but may exacerbate cutaneous manifestations. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(6), 730-3.
8. Queiro R, Moreno P, Sarasqueta C et al. Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome and psoriatic arthritis exhibit a different immunogenetic profile. *Clin Exp Rheumatol.*, 2008, 26(1), 125-8.
9. Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: rare or just not recognized? *Semin. Arthritis Rheum.*, 2000, 30,70-7.
10. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K et al. SAPHO syndrome: a long term follow-up study of 120 cases. *Semin. Arthritis Rheum.*, 1999, 29,159-71.
11. Moll C, Hernández MV, Cañete JD et al. Ilium osteitis as the main manifestation of the SAPHO syndrome: response to infliximab therapy and review of the literature. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2008, 37(5), 299-306.
12. Colina M, Lo Monaco A, Khodeir M, Trotta F. *Propionibacterium acnes* and SAPHO syndrome: a case report and literature review. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2007, 25(3),457-60.
13. Laredo JD, Vuillemin-Bodaghi V, Boutry N et al. SAPHO syndrome: MR appearance of vertebral involvement. *Radiology*, 2007, 242(3),825-31.
14. Kopterides P., Pikazis D., Koufos K. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 2970-73.
15. Mejjad, A Daragon, J P Louvel et al. Osteoarticular manifestations of pustulosis palmaris et plantaris and of psoriasis: two distinct entities. *Ann Rheum Dis.*, 1996, 55, 177-80

Поступила 20.04.09