

Синдром SAPHO

О.Г. ПУЗАНОВА, к.м.н., кафедра пропедевтики внутренних болезней №1; А.И. ТАРАН, к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии №2, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев; Л.С. ТРЕГУБ, Киевская центральная бассейновая клиническая больница МЗ Украины

Журнал «Внутренняя медицина»
2(2) 2007 / Лікарю-практику

Резюме

В статье рассмотрены современные представления о развитии и клинико-морфологических проявлениях синдрома SAPHO как самостоятельной нозологической формы в группе серонегативных спондилоартропатий или особого варианта псориатического артрита. В аспекте дифференциальной диагностики приведены сведения об артритах, протекающих на фоне пустулеза, а также о различных заболеваниях костей с преобладанием остеосклероза и гиперостоза.

Ключевые слова

синдром SAPHO, пустулезный артроостеит, серонегативные спондилоартриты, псориатический артрит, остеосклероз, гиперостоз.

Синдром SAPHO — это комбинация гиперостоза грудино-ключичного сочленения с пустулезом ладоней и/или подошв, пустулезным / вульгарным псориазом или глубокими угрями, на фоне которой также отмечают поражение позвоночника, остеит и артрит, в т.ч. сакроилеит (синонимы: SAPHO-синдром, пустулезный артроостеит, spondyloarthritis hyperostotica pustulopsoriatica, а также синдром приобретенного гиперостоза, грудино-ключичный гиперостоз).

Понятие «пустулезный артроостеит» возникло после появления в 80-х годах XX века ряда не связанных между собой публикаций, авторы которых представляли разные области медицины, но описывали схожие симптомы у своих пациентов. Развитие таких ревматических проявлений, как артрит и гиперостоз грудино-ключичного сочленения, спондилит, сакроилеит и периферический артрит, отмечалось на фоне глубоких угрей — шаровидных (acne conglobata) и фулминантных (acne fulminans), а также при гнойном гидрадените (hydradenitis suppurativa). Аббревиатуру SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) предложили М. Kahn и А. Chamot в 1992 году [17]. Несколько ранее (1987) они наблюдали сочетание асептического артрита, часто — суставов передней стенки грудной клетки, с разнообразными дерматозами. В 1999 году было описано развитие SAPHO-синдрома у монозиготных близнецов [6].

Эпидемиология и классификация. Эпидемиологических исследований по изучению распространенности синдрома SAPHO не проводилось, в литературе описано порядка 250 случаев [11]. Следует отметить, что распространенность пустулеза в европейских странах достигает 0,5 %, а те или иные костно-суставные изменения на его фоне возникают в 15 % случаев (несколько реже в Японии — 10 %). До 90 % акне-ассоциированных ревматических синдромов развивается у мужчин, и протекают они значительно тяжелее, чем у женщин [18]. По другим данным, синдром SAPHO чаще возникает у женщин. Пик заболеваемости приходится на 15–20 лет, возраст к началу болезни обычно не превышает 40 лет [6, 11].

На эпидемиологические показатели, очевидно, влияет и регистрация синдрома SAPHO либо как отдельной нозологической формы из группы серонегативных спондилоартритов [1, 7, 18], либо как особого варианта псориатического артрита (ПСА) — наряду с синдромом передней грудной клетки, онихопахидермопериоститом, изолированным энтезитом, спондилодисцитом и хроническим мультифокальным рецидивирующим остеомиелитом [2, 19]. Последнее заболевание (редкое) рассматривают также в качестве ювенильной формы SAPHO-синдрома [6].

Внимание исследователей к пустулезному артроостеиту подчеркивает, например, тот факт, что в Японии в 2005 г. была предложена унифицированная классификация остеомиелита нижней челюсти, согласно которой его разделяют на бактериальный и SAPHO-ассоциированный [13].

Этиология и патогенез синдрома SAPHO остаются предметом изучения. Очевидно, ведущую роль играет генетический фактор: в Европе до 30–40 % таких пациентов являются носителями HLA-B27 [18] (по этому показателю синдром сравним с прочими серонегативными спондилоартритами, исключая болезнь Бехтерева [1, 24]), однако в Японии такая связь не подтверждается. Доказана также ассоциация синдрома SAPHO с гаплотипом В35+ и Сw4+ [18] (отличие пустулезного артроостеита от ПСА, при котором эту связь не наблюдают [2]).

Кроме того, нельзя исключить этиологическую, триггерную и/или поддерживающую роль инфекций, в частности *Staphylococcus epidermidis*, стрептококков и вирусов. С ними связывают аутоиммунный пост- или параинфекционный патогенез синдрома SAPHO: влияние персистенции возбудителей представляется таким же, как при реактивных артритах (ReA) [8]. Хронический рекуррентный мультифокальный остеомиелит («ювенильный SAPHO») также носит реактивный или постинфекционный характер.

Как и при прочих серонегативных спондилоартритах, значимым для патогенеза синдрома SAPHO является фактор переохлаждения. Кроме того, описано развитие у таких пациентов болезни Крона или неспецифического язвенного колита [18], и в этих случаях речь может идти о сочетанной (перекрестной) форме спондилоартритов [1].

Особенности позднего дебюта (в возрасте старше 50 лет) пустулезного артроостеита неизвестны. Как паранеопластический синдром SAPHO не описан.

Патоморфология. Пустула — заполненный гноем интраэпидермальный пузырек. При ладонно-подошвенном пустулезе на воспаленном фоне возникают стерильные гнойнички, покрытые чешуйками; нередко они инфицируются. В части случаев *pustulosis palmaris/plantarum* является проявлением атипичного псориаза — пустулезного.

Acne vulgaris (обычные угри) — поражение сальных желез, проявляющееся их гиперплазией, нарушением секреции и воспалением. Наиболее благоприятны *acne comedonica*, протекающие с гиперплазией, ороговением

фолликулов и образованием комедонов; синдром SAPHO на таком фоне не развивается. Тяжелее протекают acne conglobata — воспаленные конгломераты сальных желез, склонные к абсцедированию (acne papulopustulosa), образованию фистул и глубоких рубцов, особенно при молниеносном течении (acne fulminans).

К основным патогистологическим изменениям при пустулезном артроостеите относят необычное утолщение костных балок, остеосклероз и утолщение надкостницы, напоминающие болезнь Педжета, а также круглоклеточную инфильтрацию и изменения каймы остеоида, похожие на таковые при ПСА. Неизвестно, обязательно ли синовит / энтезит предшествуют костным изменениям при синдроме SAPHO, или же, как и при ПСА, анкилозирование суставов и периартикулярная оссификация могут развиваться на фоне первичного поражения кости.

Клиническая картина. Кожные и костно-суставные проявления синдрома SAPHO почти никогда не возникают одновременно. В 70 % случаев первым признаком болезни является пустулез, изредка возможно его «присоединение» к артриту (артроостеиту). Свежие желтые пустулы при pustulosis palmoplantaris (ладонном и/или подошвенном пустулезе) могут выявляться на фоне старых — сухих, коричневатых. После очищения пустул остаются кратеры или чешуйки. Вульгарный псориаз реже бывает фоном для развития синдрома SAPHO, чем psoriasis pustulosa, однако в динамике болезни описана «смена» классической псориазической сыпи пустулезной.

Acne fulminans преимущественно развивается у юношей на фоне уже имеющихся шаровидных acne. Это редкая тяжелая форма болезни с острым началом, лихорадкой и возможным ранним развитием синдрома SAPHO.

Обычно от кожных до костно-суставных симптомов проходит 1,5–2 года, хотя описаны интервалы от 12 до 20 лет. В большинстве случаев возникает болезненная отечность и утолщение мечевидного отростка грудины или грудино-ключичного, грудино-реберного суставов, сустава рукоятки грудины. Обострения обычно провоцируются холодом и высокой влажностью. Топографическая «идентичность» костно-суставных и кожных изменений, описанная при ПСА, пустулезному артроостеиту не свойственна. Кроме того, моно- и олигоартриты обычно поражают не характерные для других спондилоартритов суставы нижних конечностей, а лучезапястный, проксимальный межфаланговый, локтевой, акромиально-ключичный или плюснефаланговый. Они встречаются лишь в 1/3 случаев и не бывают деструктивными.

С такой же частотой выявляют спондилит / спондилодисцит с вовлечением шейного и поясничного отделов позвоночника, в 10 % случаев — сакроилеит. Дорсалгии носят воспалительный характер, как и при прочих спондилоартритах [5]: начинаются постепенно, максимально выражены в ранние утренние часы и уменьшаются после физических упражнений. Боли нераспространенные, и на ранних стадиях возможна имитация их механического характера, однако при обследовании отмечают ограничение подвижности сразу в 2 плоскостях. Сакроилеит может быть латентным или проявляться болями в ягодичной области.

В литературе [11] описывают как синдром SAPHO развитие симптоматического двустороннего сакроилеита и тяжелого артрита коленных суставов у пациента, длительно страдавшего acne conglobata в поясничной области. Рентгенологически определялись субхондральный остеосклероз, сужение суставных щелей и эрозивная деструкция суставных поверхностей костей, остеосклероз верхних, передних и нижних углов тел поясничных позвонков.

Отдельные авторы указывают на случаи развития у больных пустулезным артроостеитом хронического тонзиллита, сиалоаденита, а также неспецифического язвенного колита и болезни Крона. При тяжелом течении SAPHO-синдрома, что нередко отмечается на фоне acne fulminans, возможно появление колликвационных некрозов тканей, абсцессов, язв, остеомиелита и гидраденита.

Диагностика. Учитываются прежде всего клинично-anamnestические данные. Среди лабораторных изменений отмечают увеличение СОЭ, уровня СРБ и α_2 -глобулинов, возможны лейкоцитоз, анемия и повышение активности щелочной фосфатазы. РФ в крови отсутствует, возможно выявление антигена HLA-B27. Как и при ПСА, лабораторные показатели воспаления нередко теснее связаны со степенью активности дерматоза, чем с выраженностью суставного синдрома.

Ранним рентгенологическим признаком поражения грудино-ключичного сочленения является фиброостеит — воспалительная энтезопатия, при которой отмечается веретено- или колбообразное прогрессирующее утолщение и остеосклероз проксимального конца ключицы. В дальнейшем возникает утолщение рукоятки грудины и анкилозирование сочленений грудины с I ребром и ключицей. Данные компьютерной томографии (КТ) нередко подтверждают деструктивный характер артрита обоих грудино-ключичных сочленений. Это исследование особенно ценно возможностью дифференцирования артрита с костной опухолью (например, исключение остеоид-остеомы). Моноолигоартриты периферических суставов (в отличие от ПСА) не являются деструктивными.

Что касается рентгенологических исследований позвоночника, то у трети больных удается выявить слабо выраженные синдесмофиты, признаки спондилодисцита, склерозирование тел позвонков, а в 10 % — проявления сакроилеита. КТ позвоночника целесообразно проводить при выявлении типичных для синдрома SAPHO рентгенологических изменений.

Реже встречаются следующие рентгенологические «находки»: склерозирование подвздошных и седалищных костей, деструктивный (эрозивный или остеолитический) симфизит с остеосклерозом лобковых костей, периостит и остеомиелит нижней челюсти, периоститы длинных трубчатых костей и костей реберно-поперечных сочленений. Контур периостальных наслоений помогает определить степень активности процесса: гладкий и четкий характерен для непрогрессирующего течения и стихания заболевания, «смазанный» и прерывистый — для его прогрессирования, а волнистость, бугристость и многослойность контуров свидетельствуют о неодновременности патологических изменений [10].

При верификации пустулезного артроостеита второе место по значимости после рентгенодиагностики отводят сцинтиграфии костей скелета с использованием бисфосфонатов, соединенных с ^{99m}Технецием: наибольшее накопление радионуклида отмечается в зонах усиленного метаболизма — обычно в костях, образующих грудино-ключичные («бычья голова») и грудино-реберные сочленения.

Диагностические критерии синдрома SAPHO не разработаны, в рубриках МКБ-10 он не отражен. Очевидно, в интересах больного следует кодировать пустулезный артроостеит как M07.3 — «Другие псориазические артропатии» (а не M13 — «Прочие артриты») и стремиться к динамическому наблюдению за состоянием пациентов.

Дифференциальный диагноз . Предполагать наличие синдрома SAPHO следует прежде всего в случае изолированного или преобладающего артрита грудино-ключичных сочленений, особенно при выявлении пустулезной или глубоких угрей. Следует учитывать, что *acne vulgaris* не могут быть фоном для развития этого синдрома.

Изолированный пустулезный дерматоз ладоней и подошв не расценивают как псориаз при отсутствии типичных поражений на других участках кожи и характерных признаков псориатической онихопатии [8]. Кроме ладонно-подошвенной формы различают генерализованную форму пустулезного псориаза (пустулы на эритематозном фоне по всему телу, лихорадка, резкое ухудшение общего состояния, сочетание со злокачественной формой ПСА) и т.н. *acrodermatitis continua suppurativa* (пустулы на пальцах; нередко сочетается с псориатической онихопатией и дистальным или мутилирующим вариантом ПСА) [21].

Дифференцируют со всеми прочими спондилоартритами, особенно *ReA* или *болезнью (синдромом) Рейтера с keratoderma blenorrhagica* и *ПСА с моноартритом грудино-ключичного сустава или рукоятки грудины* . Так, в отличие от *pustulosis palmoplantar* при кератодермии подошв и ладоней отмечается «развитие» пустул из эритемы, а затем происходит их трансформация в роговые папулы или толстые, покрытые корками бляшки [7]. Псориатический моноартрит, как правило, топографически «идентичен» кожным проявлениям псориаза, может быть остеолитическим, и вероятность / тяжесть его обычно возрастает при атипичных (в т.ч. пустулезной) и распространенных формах этого дерматоза [2, 15]. Предполагая указанные спондилоартриты, следует опираться на их диагностические критерии [1, 7, 16]. В случае остро развившегося тяжелого псориатического поражения кожи и/или ПСА (особенно с выраженными энтезитами, дактилитами) необходимо исключать ВИЧ-инфекцию [8].

Пустулез может сопутствовать *гонококковому артриту* , при этом на фоне симптомов генерализованной инфекции обычно поражаются коленные, голеностопные суставы и суставы верхних конечностей (локтевые, лучезапястные), нередко мигрирующие артралгии, и в половине случаев артрит сопровождается тендовагинитом. Энтезиты, спондилит и сакроилеит не возникают.

Папулопустулезное поражение кожи или угреподобные узелки относятся к критериям *болезни Бехчета* , которую в 1970-х годах даже относили к группе серонегативных спондилоартритов. У 30–50 % таких больных могут возникать моноолигоартриты (тех же суставов, что и при гонококковом сепсисе), однако более характерно мигрирующее поражение. Предполагая болезнь Бехчета, следует выявлять рецидивирующий афтозный стоматит, рецидивирующие генитальные язвы, поражение глаз (передний и задний увеит, васкулит сосудов сетчатки), а также проводить тест патергии.

Синдром артрита-дерматита возникает у 20–80 % пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ободочного шунтирования кишечника при ожирении (*bypass-arthritis-dermatitis syndrome*). В большинстве случаев (80 %) сыпь носит пятнисто-папулезный или везикуло-пустулезный характер, а суставной синдром обычно проявляется симметричным мигрирующим полиартритом верхних и нижних конечностей, у четверти больных рецидивирует, но не бывает деструктивным.

О возможности SAPHO-синдрома (как более тяжелой патологии) надо помнить при диагностике *синдрома Титце* — болезненного утолщения реберных хрящей в местах соединения с грудиной. Реже трудности возникают при исключении *ревматической полимиалгии и остеоартроза грудино-ключичного сочленения* [8] .

Могут потребовать отличительного распознавания и такие *заболевания, протекающие с гиперостозом / остеоэксклерозом* : остеоид-остеома и другие костные опухоли [10], гуммозный сифилитический остеоостит, хронический склерозирующий остеомиелит Гарре, диффузный идиопатический гиперостоз позвоночника (болезнь Форестье), деформирующая остеоидистрофия (болезнь Педжета), мелореостоз, мраморная болезнь, остеопокилия [9, 12, 21].

Известно, что иногда ключица может быть местом солитарного *сифилитического* поражения в третичном периоде, и тогда рентгенологический метод играет решающую роль в диагностике этой болезни. Обычно характерно вовлечение медиальной поверхности и переднего гребня большеберцовой кости, черепа, локтевой кости, грудины, а также сочетание разных анатомических и рентгенологических локализаций гуммозного или диффузного сифилиса. Гуммозный остеоостит проявляется незначительным ограниченным утолщением диафиза, что на рентгенограмме в тангенциальной проекции имеет форму правильного полуверетена, длинная ось которого проходит вдоль кости. Оно состоит из плотной гомогенной бесструктурной кости, которая полностью сливается с корковым веществом. Наружные контуры периостального остеофита гладкие, резко очерченные. Поднадкостничная гумма располагается на самом выпуклом месте остеофита и выглядит круглым или овальным бесструктурным дефектом кости размером до 1,5–2 см, а склеротический ободок может быть как резко ограниченным, так и нечетким. На уровне гуммозного остеоостита может определяться сужение костномозгового канала. На фоне лечения отмечают очень медленное окостенение гуммы и выравнивание костного нароста. При проведении дифференциального диагноза следует помнить о типичном несоответствии обширности и множественности (но не генерализации) костных изменений и удовлетворительного состояния пациента. Кожные бугорки и гуммы могут не выявляться, реакция Вассермана бывает отрицательной в 25 % случаев. Диффузный сифилитический остеоостит чаще всего отмечается при позднем врожденном сифилисе и обычно симметрично поражает большеберцовые кости.

Остит и остеомиелит при сифилисе всегда связаны с *периоститом* . Во всех случаях гребневидный и специфический для сифилиса «кружевной» (сочетание поперечной и продольной слоистости) периостит приподнимается над поверхностью кости постепенно, плавно, не распространяясь больше чем на треть или половину диафиза длинной трубчатой кости. В отличие от этого медленно растущая окостеневающая остеоосаркома круто возвышается над ограниченным участком поверхности кости и, как и большинство первичных новообразований кости, растет перпендикулярно ее длиннику.

Хроническим склерозирующим остеомиелитом , как и синдромом SAPHO, чаще заболевают молодые мужчины. Болезнь длится 6–8 и более лет, поражая обычно большеберцовую или бедренную, значительно реже — лучевую кость. В патологический процесс вовлекается средняя треть диафиза или 8–12 см его ближе к одному из метафизов: постепенно появляется очень плотная припухлость мягких тканей, иногда без явных признаков воспаления, обычно расширяется подкожная венозная сеть. Кожная складка истончена. Ни размягчения инфильтрата, ни нагноения, ни свищеобразования не наблюдается. Увеличение плотности инфильтрата до «костной» консистенции сопровождается ограничением движений в соседних суставах и болью, усиливающейся по ночам. Рентгенологическая картина очень характерна — это гиперостоз диафиза в виде необычайно правильно веретена или симметричной муфты, а также выраженное симметричное сужение костномозгового канала — до полного эностоза. Очагов деструкции нет,

наружные контуры кости гладкие и резко очерченные. Трудности дифференциальной рентгенодиагностики возникают в начале заболевания, когда симптомы могут быть не резко выражены.

В детском и подростковом возрасте возможно начало *хронического рекуррентного мультифокального остеомиелита*, по характеру — лимфоплазмацитарного остеолитического / остеосклеротического, с типичными спонтанными ремиссиями. У 30 % больных поражается ключица, у 70 % — трубчатые кости. Не менее четверти всех случаев сопровождается пустулезом ладоней и подошв.

SAPHO-ассоциированный остеомиелит нижней челюсти описан на фоне длительной персистенции других признаков синдрома и, в отличие от бактериального, характеризуется отсутствием признаков гнойного процесса, нечеткими рентгенологическими изменениями, твердым типом периостальной реакции, внешней костной резорбцией в сочетании с разрастаниями кости. При бактериальном остеомиелите нагноение сопровождается рентгенологическими признаками остеолита.

Остеоид-остеома — доброкачественная остеогенная опухоль, обычно развивающаяся в межвертельной области бедра, большеберцовой и плечевой костях. Основным симптомом является ноющая локальная боль, усиливающаяся по ночам и иррадирующая в соседние суставы. Постепенно возникает атрофия мышц всей конечности. Типичные изменения на рентгенограмме — овальный или округлый очаг разрежения диаметром около 1 см, с четким контуром остеосклероза, иногда значительно выраженного. На уровне поражения возникает деформация кости за счет периостальных наслоений. В ряде случаев определяется линейный периостит. При локализации опухоли в ключице решающую роль в дифференциации с SAPHO-ассоциированным гиперостозом отводят компьютерной томографии.

Метастазы в суставные концы костей могут предшествовать выявлению первичного очага опухоли — прежде всего рака предстательной, молочной железы, почки и легкого, а также щитовидной железы, мочевого пузыря и желудка. Наиболее часто метастазы обнаруживают в поясничном отделе позвоночника, костях таза, проксимальном отделе бедра, грудном отделе позвоночника и черепа, в 60 % случаев — множественные. Локальные боли типичны для метастатического поражения ребер, позвоночника и грудины; также возможны припухлость, патологические переломы, ограничение движений в суставе и лихорадка. Рентгенологически выделяют 3 типа метастазов. До 90 % их являются *остеолитическими*, при этом определяются участки деструкции с относительно четким контуром без склероза по периферии и периостальной реакции; корковый слой разрушается изнутри. При *остеобластических* метастазах утрачивается структурность пораженной костной ткани, в пределах кости видна интенсивная гомогенная тень, а возможно и несколько — в виде хлопьев ваты или разнонаправленных тяжелей. В 5 % случаев возникают *смешанные* метастазы — остеолитические и остеобластические в различных сочетаниях.

При *болезни Педжета* (синонимы: *деформирующая остеоидистрофия, деформирующий остеоит*) происходит массивная перестройка костной ткани с образованием ее «мозаичной структуры» и прогрессированием деформаций одной или нескольких костей. Среди европейцев в возрасте старше 40 лет эту болезнь диагностируют у 3 %, чаще у мужчин. Нередко она протекает скрыто, а при наличии симптомов доминируют боль и скелетные деформации, возможна локальная гипертермия. При поражении костей черепа возникают нарушения зрения и слуха, появляются признаки компрессии головного мозга, несахарный диабет. Типично для болезни Педжета поражение поясничного отдела позвоночника, крестца, костей таза и черепа, а также берцовых костей (на всем протяжении, в отличие от костного сифилиса и остеомиелита Гарре). Характерен тяжелый вторичный остеоартроз. Наиболее серьезными осложнениями являются остеосаркомы, а также костные переломы. Как и при синдроме SAPHO, возможно повышение СОЭ и активности щелочной фосфатазы в крови, а также повышение уровня оксипролина и пиридина в моче.

Диагноз верифицируют с помощью *рентгенологического исследования*: определяется гиперостоз длинных трубчатых костей с резким увеличением их поперечного размера, изогнутостью, утолщением кортикального слоя и сужением костномозгового канала. Типичная структура кости на большом протяжении заменена гротескным трабекулярно-балочным рисунком, полосы остеосклероза комбинируются с зонами остеолита.

В среднем и пожилом возрасте (обычно у мужчин) возможно развитие такого невоспалительного заболевания, как *болезнь Форестье* — с медленно прогрессирующим гиперостозом, оксификацией передней продольной связки на протяжении не менее 4 смежных позвонков и незрозивной энтезопатией (синдромофиты и остеофиты, чаще возникающие на правой стороне позвоночника). Сакроилеит, анкилоз дугоотростчатых суставов и связь с HLA-B27 отсутствуют.

Остеопойкилия — врожденная системная склерозирующая (конденсирующая) остеопатия (синонимы: *врожденная пятнистая множественная остеопатия*) — встречается не реже синдрома SAPHO и требует его исключения в основном при выявлении *ostitis condensans* ключицы. Чаще болеют мужчины, известны случаи семейного наследования. При остеопойкилии во всех костях скелета, обычно в костях запястья и предплечья, а также в головке и шейке бедренной кости, головке плечевой кости, эпифизах фаланг пальцев рук и ног, пястных и плюсневых костей (диафизы всегда интактны), очень редко — в костях черепа, нижних поясничных и крестцовых позвонках, ребрах — возникают очаги остеосклероза величиной от 2 до 10 мм. В отличие от синдрома SAPHO внешне кости не изменены, клинические проявления болезни отсутствуют, и лишь в отдельных случаях остеопойкилия у взрослых может сочетаться с *dermatofibrosis lenticularis disseminata*.

Врожденная мраморная болезнь (синонимы: *системный остеопетроз, врожденный системный остеосклероз, болезнь Альберс — Шенберга*) обычно передается в семьях из поколения в поколение; описано более 300 ее случаев. Нарушение процесса окостенения состоит в избыточном образовании компактного костного вещества, при этом в клинической картине у детей доминируют осложнения (гидроцефалия, атрофия зрительных нервов, стоматологические симптомы, нередко — остеомиелит и рахит). В случае доброкачественного течения болезнь может стать рентгенологической находкой у взрослого. Поражаются кости черепа, таза, проксимальные концы бедренных и дистальные концы берцовых костей, ребра и позвонки, в меньшей мере — плечевые кости и фаланги пальцев. Внешне форма и размеры костей обычно не изменены, возможно лишь утолщение и закругление эпифизов, «булавовидное» утолщение метафизов; рентгеновские снимки производят впечатление слишком мягких — костномозговой канал резко сужен, эпифизарные концы костей и мелкие кости дают интенсивную вполне гомогенную сплошную тень, похожую на белый мрамор. При частичном сохранении нормального строения костей на рентгенограммах определяются широкие поперечные светлые зоны, резко выступающие на фоне темной плотной мраморной кости или чередующиеся с ним. Эта специфическая полосатость изредка может быть и продольной, но в телах позвонков всегда остается горизонтальной — со светлой полосой посередине тела. Пневматические полости черепа при мраморной болезни целиком зарращены плотной бесструктурной костной тканью. Наиболее частым

осложнением мраморной болезни являются патологические переломы, особенно подвертельный перелом бедренной кости.

Кроме врожденной, существует так называемая *симптоматическая мраморная болезнь*, при которой обширные очаги остеосклероза возникают на фоне миелофиброза и остеомиелофиброза. Распространенный остеосклероз может развиваться при миеломной болезни, в редких случаях лейкоза и лимфогранулематоза. Из эндокринных болезней учитывают все разновидности гипопаратиреоза.

Мелореостоз Лери (melorheostosis — «стекающая вдоль конечности кость», синонимы: *osteosis eburnisans, osteopathia hyperostotica congenita monomelica*) — редкое врожденное заболевание скелета, при котором отмечается своеобразный односторонний остеосклероз лишь одной конечности, который «захватывает не всю кость по окружности, а простирается слегка волнистой полосой вдоль длинной оси конечности, переходя через линию суставов на другие кости» [8], при этом степень и форма склеротических участков могут значительно варьировать, а из парных костей поражается только одна — либо большеберцовая, либо малоберцовая, либо лучевая, либо локтевая. Описано вовлечение в патологический процесс части нижней челюсти и позвоночника. Поражения ребер и патологические переломы костей при мелореостозе не описаны. Болезнь длительно протекает скрыто, позже над зоной остеосклероза возникают тупые умеренные боли (чаще ночные), а также атрофия и фиброзное уплотнение мышц, возможны локальная склеродермия и ограничение функции сустава.

Лечение. Контролируемых исследований эффективности различных средств и методов лечения синдрома SAPHO не проводилось. Для симптоматической терапии применяют *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП). В тех случаях, когда ладонно-подошвенный пустулез оказывается проявлением псориаза, лечение НПВП и глюкокортикоидами (особенно системное) может дестабилизировать течение дерматоза и способствовать его генерализации, в этом случае переходят на простые анальгетики (парацетамол) [4, 20]. *Центральные миорелаксанты* обязательно применяют при воспалительных дорсалгиях [5].

В случае периферических артритов, а также при развитии *acne fulminans* оправдано системное назначение преднизолона в низких и средних дозах соответственно [18, 21]. *Внутрисуставно глюкокортикоиды* (ГК) вводят при упорном моноолигоартрите с высокой локальной активностью, периартикулярно — при энтезитах. Проведение иммуносупрессивной терапии (в т.ч. ГК) при пустулезном артроостеите всегда требует исключения инфекционного поражения кожи.

В различных клиниках предпринимают попытки лечения таких больных сульфасалазином, метотрексатом, циклоспорином, азатиоприном, колхицином, кальцитонином, бисфосфонатами, антибиотиками, ретиноидами, препаратами витамина D и дапсоном [18]. Все большее внимание привлекает антицитокиновая терапия [3, 14, 22, 25].

В отдельных открытых исследованиях показана эффективность при синдроме SAPHO *монотерапии бисфосфонатами*. Так, ремиссию в течение 4 лет кожных и костно-суставных проявлений отмечали у 10 пациентов [23] при ежедневном в течение 1 мес. внутривенном введении памидроната (60 мг за 1 час) и повторении курса через 4 мес. при недостаточном первоначальном эффекте.

Заслуживает внимания факт частого и быстрого обратного развития симптомов на фоне применения *комбинации азитромицина с кальцитонином и бисфосфонатами* [18].

Как особенности кожных проявлений, так и вовлеченность в патологический процесс осевого скелета и наличие специальных показаний и противопоказаний определяют выбор того или иного средства для базисного лечения. Например, ретиноиды, антибиотики, антиандрогенные препараты применяются при наличии разных форм акне [21]. Пустулезное поражение кожи исключает возможность лечения солями золота [7, 20] и лефлуномидом [4]; *сульфасалазин* не вызывает обострений псориаза, но и не эффективен при спондилоартритической форме ПСА [7, 18, 20]. Рассматривая синдром SAPHO как особый вариант ПСА, следует помнить о высокой эффективности метотрексата при любых формах и проявлениях этой болезни, о возможности комбинаций с другими базисными и антицитокиновыми средствами, а также о значительной его токсичности [2, 7, 8].

По результатам нескольких рандомизированных клинических исследований, в т.ч. IMPACT (the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) и IMPACT-II, доказана высокая эффективность *инфликсимаба* при таких спондилоартритах, как болезнь Бехтерева и ПСА [3], а также острый передний увеит [22]. Лечебный потенциал этого средства (в дозе 3 мг/кг в качестве монотерапии) при ПСА проявляется быстро. Показаниями к применению инфликсимаба при ПСА являются:

- 1) максимальная активность болезни в течение 3 мес. и более;
- 2) неэффективность или непереносимость не менее двух базисных средств;
- 3) полиартритический, остеолитический и спондилоартритический варианты;
- 4) неэффективность локальной ГК-терапии активного артрита или энтезопатий;
- 5) быстропрогрессирующее течение;
- 6) острый передний увеит;
- 7) рефрактерный к терапии кожный синдром;
- 8) генерализованный экссудативный, пустулезный или эритродермический псориаз;
- 9) значительная функциональная недостаточность суставов и позвоночника, связанная с воспалительным процессом [3].

Представляют интерес результаты открытых исследований о способности инфликсимаба подавлять кожные проявления синдрома SAPHO [25].

В ряде случаев при пустулезном артроостеите прибегают к рентгеновскому облучению ключицы, резекции ее и части ребер [18].

Прогноз в целом благоприятный. Даже при нарастающем ухудшении симптоматики при обострениях возможны многолетние периоды ремиссий. К редким осложнениям SAPHO-синдрома относят спонтанные переломы костей, компрессию подключичной вены, ретроперитонеальный фиброз и гангренозную пиодермию. Случаи трансформации пустулезного артроостеита в «классический» ПСА или анкилозирующий спондилоартрит не описаны.

Выводы

В клинической практике не является редкостью развитие суставного синдрома на фоне кожных изменений, особенно пустулеза и акне. В таких случаях дифференциальный диагноз следует проводить также с синдромом SAPHO. С другой стороны, выявление такого проявления пустулезного артроостеита, как гиперостоз, может потребовать исключения целого ряда преимущественно костных заболеваний — опухолевых, воспалительных, а также достаточно редких врожденных. Нозологическая самостоятельность синдрома остается спорным вопросом, а его эффективное лечение требует дальнейших разработок.

Литература

1. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии: Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 2001. — С. 74-82.
2. Бадюкин В.В. Псориатический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности: Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 2001. — С. 82-90.
3. Бадюкин В.В. Антицитокиновая терапия псориатического артрита // Рус. мед. журнал. — 2006. — Т. 14, № 8. — С. 605-609.
4. Бадюкин В.В. Лефлуномид — новый базисный противовоспалительный препарат в терапии псориатического артрита // Рус. мед. журнал. — 2006. — Т. 14, № 8. — С. 583-587.
5. Беленький А.Г. Дорсалгии при воспалительных заболеваниях позвоночника // Рус. мед. журнал. — 2003. — Т. 11, № 7. — С. 1-6.
6. Вест С. Дж. Секреты ревматологии / Пер. с англ. — М.; СПб.: БИНОМ, Невский диалект, 1999. — 768 с.
7. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 288 с.
8. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми. — К.: Книга-плюс, 2006. — 680 с.
9. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. — М.: Медицина, 1964. — Т. 1. — 530 с.
10. Семизоров А.Н., Романов С.В. Рентгенологическое и ультразвуковое исследования при заболеваниях суставов: Пособие для врачей. — 2-е изд. — М.: Издательский дом Видар-М, 2006. — 152 с.
11. Киласониа Л.О., Гургенидзе И.А., Татошвили К.С. и др. Случай диагностики синдрома SAPHO // Georgian Medical News. — 2001. — № 11 (80).
12. Тагер И.Л., Дьяченко В.А. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. — М.: Медицина, 1971. — 344 с.
13. Swei Y., Taguchi A., Tanimoto K. Diagnosis and classification of mandibular osteomyelitis // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. — 2005. — Vol. 100 (2). — P. 207-214.
14. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor (TNF) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004 // Ann Rheum Dis. — 2004. — Vol. 63 (Suppl II). — P. 2-12.
15. Gladman D.D., Antoni C., Mease P. et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome // Ann Rheum Dis. — 2005. — Vol. 64 (Suppl 2). — P. 4-17.
16. Helliwell P.S., Taylor W. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis // Ann Rheum Dis. — 2005. — Vol. 64 (Suppl 2). — P. 3-7.
17. Kahn M., Chamot A. SAPHO syndrome // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 1992. — Vol. 18. — P. 225-246.
18. Manger B. Checkliste XXL Rheumatologie. 3. Auflage. — Georg Thieme Verlag, Stuttgart — New York, 2005. — 586 S.
19. McGonagle D., Conaghan P.G., Emery P. Psoriatic arthritis // Arthritis Rheum. — 1999. — Vol. 42. — P. 1080-1086.
20. Nash P., Clegg D.O. Psoriatic arthritis therapy: NSAID and traditional DMARDs // Ann Rheum Dis. — 2005. — Vol. 64 (Suppl 2). — P. 74-77.
21. Pschyrembel Klinisches Woerterbuch. 259. Auflage. — Walter de Gruyter, Berlin — New York, 2002. — 1842 S.
22. Rosenbaum J.T., Smith J.R. Anti-TNF therapy for eye involvement in spondyloarthritis // Clin Exp Rheumatol. — 2002. — Vol. 20 (6 Suppl 28). — P. 143-145.
23. Amital H., Applbaum Y.H., Aamar S. et al. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients // Rheumatology (Oxford). — 2004. — Vol. 43 (5). — P. 658-661.
24. Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B. Spondyloarthropathies: Textbook of Rheumatology, 5th ed. — Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo: W.B. Saunders Co. — P. 969-1014.
25. Olivieri I., Padula A., Ciancio G. et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61. — P. 375-376.