

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.3.023>

Масько М.В.¹ ✉, Зыкова О.С.², Русецкий С.Н.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

³ Витебский областной клинический диагностический центр, Витебск, Беларусь

Диагностика синдрома SAPHO: литературный обзор и описание клинического случая

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Масько М.В. – идея и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Зыкова О.С. – сбор, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр рукописи статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Русецкий С.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр рукописи статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Подана: 21.08.2024

Принята: 30.09.2024

Контакты: margovolkova@gmail.com

Резюме

Синдром SAPHO – это хроническое иммуноопосредованное заболевание, которое поражает кожу, суставы и кости. Аббревиатура синдрома отражает различные сочетания синовита, акне, пустулеза, гиперостоза и остеита.

Клиническая картина синдрома SAPHO неоднородна, и существуют определенные трудности в своевременной постановке диагноза, связанные как с одновременным присутствием характерных признаков, так и с недостаточной осведомленностью клиницистов об этом заболевании.

Синдром SAPHO характеризуется определенными костно-суставными и/или дерматологическими клиническими проявлениями. Костно-суставные проявления включают остеит, гиперостоз, синовит, артропатию и энтезопатию. Типичные поражения кожи включают ладонно-подошвенный пустулез и тяжелые формы акне.

В статье обсуждаются клинические проявления заболевания, лабораторно-инструментальные признаки, диагностические критерии и дифференциальный диагноз синдрома SAPHO. Приводится описание собственного наблюдения с иллюстрацией типичных изменений, характерных для синдрома SAPHO, выявленных при компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: синдром SAPHO, синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остеит, хронический небактериальный остеомиелит

Marharyta. V. Masko¹ ✉, Olga S. Zykova², Siarhei M. Rusetski³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

³ The Vitebsk Regional Clinical Diagnostic Center, Vitebsk, Belarus

Diagnosis of SAPHO Syndrome: A Literature Review and Clinical Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Marharyta V. Masko – the idea and design of the study, collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript of the article, final approval of the version of the article for publication; Olga S. Zykova – collection, analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication; Siarhei M. Rusetski – collection, analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the version of the article for publication.

Submitted: 21.08.2024

Accepted: 30.08.2024

Contacts: margovolkova@gmail.com

Abstract

SAPHO syndrome is a chronic immune-mediated disease that affects the skin, joints and bones. The abbreviation of the syndrome reflects various combinations of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis.

The clinical picture of SAPHO syndrome is heterogeneous and there are certain difficulties in timely diagnosis associated with both the non-simultaneous presence of characteristic signs and the lack of awareness of clinicians about this disease.

SAPHO syndrome is characterized by certain osteoarticular and/or dermatological clinical manifestations. Osteoarticular manifestations include osteitis, hyperostosis, synovitis, arthropathy and enthesopathy. Typical skin lesions include palmar-plantar pustulosis and severe forms of acne.

The article discusses the clinical manifestations of the disease, laboratory and instrumental signs, diagnostic criteria and differential diagnosis of SAPHO syndrome. Clinical case report is provided with an illustration of typical changes of SAPHO syndrome detected by computed tomography and magnetic resonance imaging.

Keywords: SAPHO syndrome, synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis, chronic non-bacterial osteomyelitis

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром SAPHO – это хроническое иммуноопосредованное заболевание, которое поражает кожу, суставы и кости. Аббревиатура синдрома отражает различные сочетания синовита, акне, пустулеза, гиперостоза и остейта и впервые была предложена Chamot и соавторами в 1987 году [1].

Синдром SAPHO считается редким заболеванием, достаточные данные о его распространенности отсутствуют. Он встречается преимущественно у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет [2]. Самому младшему из описанных пациентов было всего

15 месяцев [3]. По данным некоторых авторов, ежегодная распространенность заболевания у европеоидов оценивается в 1/10 000 случаев [4, 5].

Поскольку синдром SAPHO встречается редко и имеет общие клинические признаки с рядом других заболеваний, таких как инфекционный спондилит, спондилоартрит и псориатический артрит, то он часто диагностируется неправильно и/или поздно [6]. Клиническая картина синдрома SAPHO неоднородна, и поэтому пациенты могут обращаться к разным специалистам. По оценкам, около 50–70% пациентов, у которых может быть диагностирован синдром SAPHO, также страдают синдромом передней грудной стенки [7]. Считается, что заболевание известно дерматологам и ревматологам. Поскольку синдром SAPHO может развиваться в любом возрасте, а также принимая во внимание то, что различные проявления (пустулез и остеит) не обязательно совпадают во времени, врачи разных специальностей должны быть ознакомлены с основными клиническими и визуализационными признаками заболевания.

В данной статье обсуждаются классификация синдрома SAPHO, основные проявления и характеристики заболевания, которые проиллюстрированы описанием собственного клинического наблюдения.

Место синдрома SAPHO в классификации заболеваний

В течение последних 50 лет в литературе для описания заболевания, которое проявляется различными сочетаниями синовита, акне, пустулеза, гиперостоза и остеита, использовались многочисленные названия, например, двусторонний ключичный остеомиелит с ладонно-подошвенным пустулезом, межстернально-реберно-ключичная оссификация, подострый и хронический симметричный остеомиелит, артроостеит, связанный с фолликулярной окклюзионной триадой, грудино-ключичный гиперостоз, небактериальный остеит, пустулезный артроостеит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, синдром приобретенного гиперостоза и гиперостозирующий пустуло-псориатический спондилоартрит [8]. В последнее время все эти нозологические варианты относятся к одному клиническому спектру – спектру хронического небактериального остеомиелита [8].

Хронический небактериальный остеомиелит (ХНО) представляет собой ауто-воспалительное поражение костей и локальное повышение регенерации костной ткани и проявляется широким клиническим фенотипом, который подходит как для детей, так и для взрослых [8].

У детей чаще встречается клинический фенотип – хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО), который характеризуется асептическим воспалительным процессом в длинных трубчатых костях и может сопровождаться поражением кожи (чаще всего описаны ладонно-подошвенный пустулез и псориаз). Преимущественно вовлекаются метафизарные области длинных костей нижних конечностей, что клинически проявляется болью и припухлостью, которые усиливаются ночью, с повышением температуры или без него [9, 10].

ХНО у взрослых включает различные клинические фенотипы, включая грудино-реберно-ключичный гиперостоз, проявляющийся изолированным специфическим поражением передней грудной стенки, а также синдром SAPHO, характеризующийся системным процессом с вовлечением суставов и кожи. У взрослых также может наблюдаться мультифокальная картина заболевания, напоминающая детский ХРМО

[11, 12]. До настоящего времени не разработано диагностических и классификационных критериев ни для спектра ХНО у взрослых в целом, ни для его предполагаемых подтипов.

Следует отметить, что первоначально синдром SAPHO был отнесен к группе спондилоартропатий (SpA), так как клинические проявления SpA и синдрома SAPHO частично совпадают (поражение осевого скелета, энтезит и воспалительные заболевания кишечника, псориаз) [13–15].

Таким образом, место синдрома SAPHO в классификации заболеваний пока остается дискуссионным. Принимая во внимание предложенную McGonagle и соавторами классификацию иммунологических заболеваний как аутовоспалительно-аутоиммунного континуума, синдром SAPHO может занимать промежуточное положение между полигенными аутовоспалительными заболеваниями и заболеваниями со смешанным паттерном, такими как SpA [16]. Более того, в настоящее время предложена новая надгруппа заболеваний, в которых ведущую роль в патогенезе играет МНС I класса – МНС-I-опатии. Экспертами предложен спектр клинических проявлений, характерных для этих заболеваний, среди которых указан пустулез, патогномоничный для синдрома SAPHO [17]. Таким образом, по мере накопления новых данных, вероятно, место синдрома SAPHO в классификации заболеваний в дальнейшем будет определено более точно.

Клинические проявления синдрома SAPHO

Синдром SAPHO следует подозревать у пациентов с костно-суставными и/или определенными дерматологическими клиническими проявлениями. Костно-суставные проявления включают остеит, гиперостоз, синовит, артропатию и энтезопатию, которые проявляются болью, болезненностью, а иногда и припухлостью пораженных участков и локальным повышением температуры [12].

Остеит – это воспаление кости, которое может затрагивать кортикальный слой и костномозговую полость.

Гиперостоз – это увеличение объема кости за счет утолщения кортикального слоя.

Поражение суставов чаще всего проявляется неэрозивным олигоартритом крупных суставов с синовитом. Поражение суставов может быть как первичным артритом, так и распространением остейта, прилегающего к суставным структурам. Наиболее часто в воспалительный процесс вовлекаются грудино-реберные и грудино-ключичные суставы. Поражение этих суставов приводит к развитию синдрома передней грудной стенки, который проявляется болью в груди, ключицах и/или грудино-ключичных суставах в различных сочетаниях. При синдроме передней грудной стенки описаны три стадии развития (табл. 1). В 48% случаев поражается реберно-ключичная связка, и это считается решающим ранним признаком при синдроме SAPHO [18]. Помимо грудино-реберных и грудино-ключичных суставов также поражаются крестцово-подвздошные сочленения, тазобедренные суставы, коленные и голеностопные суставы.

Мягкие ткани, окружающие суставы и кости, также могут вовлекаться в воспалительный процесс, что может быть неверно истолковано как опухолевидное образование [19]. Отек мягких тканей встречается редко, но он может привести к серьезным

Таблица 1
Стадии поражения передней грудной стенки при синдроме SAPHO [7]

Table 1
Stages of damage to the anterior chest wall in SAPHO syndrome [7]

I	Поражение реберно-ключичной связки
II	Распространение на грудино-ключичный сустав со склерозом медиального конца ключицы, первого ребра и прилегающей грудины и склеротической гипертрофией реберного хряща
III	Остеосклероз, гиперостоз и костная гипертрофия медиальных концов ключиц, грудины и верхних ребер с артритом в прилегающих суставах

осложнениям, таким как синдром верхней грудной апертуры [20, 21]. Энтезопатия может привести к окостенению связок и развитию костных мостиков над суставами.

Типичные поражения кожи, наблюдаемые у пациентов с синдромом SAPHO, включают ладонно-подошвенный пустулез и тяжелые формы акне [22].

В классификации МКБ-10 пустулез ладоней и подошв кодируется как клиническая форма псориаза – L40.3 Пустулез ладонный и подошвенный. Данный вид патологии является предметом для дифференциальной диагностики ладонно-подошвенных дерматозов, представляет значительные трудности в плане лечения, так как имеет хроническое, торпидное, непрерывно рецидивирующее течение. Согласно современным взглядам на природу этого дерматоза, ладонно-подошвенный пустулез может являться одной из клинических форм псориаза, или клинической формой пустулезного псориаза, или является самостоятельным заболеванием [23–25]. Это объясняется широким спектром выраженности клинических симптомов поражения кожи ладоней и подошв у пациентов с установленным диагнозом «ладонно-подошвенный пустулез»; наличием патоморфологических, иммунопатогенетических, генетических и других особенностей у пациентов с ладонно-подошвенным пустулезом; ответами на лечение иммуносупрессивными препаратами, в том числе ингибиторами ФНО- α , янус-киназ [23, 25–28]. Пустулы, являющиеся важным клиническим диагностическим признаком ладонно-подошвенного пустулеза, являются отражением формирования в акантоцитическом эпидермисе скоплений нейтрофилов, и они стерильны. Они могут быть мелкими, поэтому для их выявления при физикальном исследовании пациента целесообразна дерматоскопия.

Акне может проявляться в виде конглобатных угрей, молниеносных угрей или гнойного гидраденита. У женщин чаще развивается пустулез, у мужчин – тяжелые формы акне. Гангренозная пиодермия является другим менее частым проявлением, также были описаны различные формы псориаза [29], синдром Свита и болезнь Снеддона – Уилкинсона [30]. Поражения кожи различаются по тяжести и предшествуют артриту (в 50% случаев), следуют за артритом или возникают одновременно с ним [31].

Понимание естественного течения синдрома SAPHO пока ограничено, но на данный момент были определены два возможных варианта: самоограничивающийся, ограниченный периодом в 1 год с небольшими обострениями или без них после ремиссии, и хронический, характеризующийся обострениями, чередующимися с ремиссиями, или постоянной высокой активностью заболевания [32].

Визуализационные данные

Для визуализации синдрома SAPHO используются рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и сцинтиграфия костей скелета.

Характерными рентгенологическими признаками синдрома SAPHO являются остеит и гиперостоз. Рентгенологически гиперостоз проявляется как диффузное утолщение надкостницы, кортикального слоя и эндоста с сужением костномозгового канала и усилением остеосклероза [33]. На ранних стадиях заболевание обычно проявляется в виде остеорезорбтивного процесса. По мере прогрессирования заболевания развивается резорбтивная/склеротическая картина. Характерные признаки остеита и гиперостоза со временем становятся более очевидными [33].

Поражение суставов характеризуется артритом с сужением суставной щели и, иногда, эрозиями. Могут наблюдаться периартикулярная остеопения и оссификации связок [33].

При визуализации осевого скелета могут обнаруживаться поражения углов тел позвонков, неспецифический спондилодисцит и остеодеструктивные поражения, наблюдаемые у взрослых и детей, а также остеосклеротические поражения позвоночника, анкилоз унковертебральных суставов и сакроилеит, наблюдаемые преимущественно у взрослых.

Термин «угловое поражение» описывает очаговую эрозию кортикального слоя в одном из апофизов тела позвонка [33].

Неспецифический спондилодисцит проявляется очаговыми эрозивными изменениями со склерозирующим ремоделированием кортикальных пластинок тел смежных позвонков. Могут быть обнаружены как единичные, так и множественные поражения [33]. Неспецифический спондилодисцит может протекать бессимптомно или сопровождаться болевым синдромом в течение многих недель, но, как правило, со временем боль исчезает. В редких случаях спондилодисцит является причиной неврологических осложнений или деформации [34].

Остеодеструктивные поражения включают остеолитические изменения позвонков, обычно ограниченные одним позвонком, с различной степенью разрушения. Разрушение может привести к кифозу, стенозу позвоночного канала и повреждению спинного мозга. Если изменения достаточно выражены, то у детей может формироваться *vertebra plana*, что не характерно для взрослых [34].

При исследовании крестцово-подвздошных сочленений может быть визуализирован сакроилеит, который обычно носит односторонний характер, при длительном стаже заболевания может быть обнаружен анкилоз крестцово-подвздошных сочленений [32].

Как уже упоминалось выше, поражение длинных трубчатых костей более часто наблюдается у детей. В основном вовлекаются метадиафизы, особенно дистальный отдел бедренной кости, а также проксимальный и дистальный отдел большеберцовой кости. Рентгенологически это может проявляться в виде литических, склеротических или смешанных поражений. На МРТ в пораженном метафизе выявляется отек костного мозга в виде гипоинтенсивности на T1 и гиперинтенсивности на T2 сигнале. По мере прогрессирования заболевания гипоинтенсивные сигналы T1 и T2 в мозговом пространстве и коре головного мозга свидетельствуют о склерозе мозгового вещества и утолщении кортикального слоя [35]. Поражения обычно множественные

и часто симметричные. Вовлечение соответствующего эпифиза и изменение роста кости встречаются редко.

Многие рентгенологические проявления заболевания можно увидеть на обычных рентгенограммах, в частности поздние структурные изменения. Однако при рентгенографии нет возможности оценить изменения мягких тканей и активность воспалительного процесса в кости. Чувствительность рентгенографии на ранних стадиях заболевания составляет около 13%, а по сравнению с МРТ она показывает примерно 16% поражений, наблюдаемых на МРТ [36].

Важную роль для диагностики синдрома SAPHO играют сцинтиграфия костей скелета и МРТ, в том числе МРТ всего тела, так как позволяют выявить даже субклинические воспалительные очаги.

Характерным для синдрома SAPHO при сцинтиграфии костей является симметричное поглощение изотопов в грудино-ключично-реберной области с типичным видом «голова быка». Важным преимуществом сцинтиграфии является выявление множественных очагов поражения, поэтому она полезна для исключения злокачественных новообразований или инфекции [37, 38].

Преимуществом МРТ является возможность оценки мягких тканей и активности остеита. МРТ является методом выбора у молодых пациентов с подозрением на SAPHO/ХРМО из-за отсутствия лучевой нагрузки и чувствительности метода для выявления ранних субклинических поражений. Из экономических соображений МРТ всего тела рекомендуется использовать в неопределенных случаях, для мониторинга активности заболевания.

Важно подчеркнуть, что процедуры визуализации не позволяют точно отличить SAPHO/ХРМО от диффузно-инфильтративных опухолевых процессов и поражения костного мозга при системных заболеваниях крови, и результаты исследования всегда следует интерпретировать с учетом других клинических и лабораторных параметров.

Лабораторные данные

Лабораторных тестов, позволяющих диагностировать синдром SAPHO, к настоящему времени не известно. Результаты стандартных лабораторных анализов могут быть нормальными или с повышенными показателями воспалительных маркеров, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), также могут выявляться повышенные уровни компонентов комплемента С3 и С4, умеренный лейкоцитоз и легкая анемия. По сравнению со здоровыми пациентами контрольной группы, у пациентов с синдромом SAPHO повышен уровень иммуноглобулина А [13]. Усилия, направленные на обнаружение специфических генетических данных, пока не принесли убедительных результатов. Представляется перспективным получение в результате полногеномных исследований новых данных о возможных генетических маркерах.

Гистопатологические данные

Остеит – воспаление кости – гистопатологически проявляется как стерильный воспалительный инфильтрат [39]. На ранних стадиях заболевания преобладающим признаком является инфильтрат в костной ткани. На промежуточной стадии инфильтрат состоит в основном из мононуклеарных клеток, а на поздней стадии костные трабекулы увеличены и склеротизированы, с увеличенным количеством остеоцитов

и фиброзом костного мозга. Гистологическая картина при синдроме SAPHO и ХРМО идентична [22]. При биопсии пораженной кожи выявляются нейтрофильные псевдоабсцессы [40].

Диагностика и дифференциальный диагноз

Диагноз обычно устанавливается ревматологом, который консультируется с дерматологом для лечения кожного компонента заболевания. Поставить диагноз непросто, потому что не все симптомы всегда очевидны или присутствуют одновременно, а некоторые могут быть едва заметными. Одна из основных проблем в диагностике синдрома SAPHO – выявление различных клинических компонентов, которые требуют тщательной дифференциальной диагностики. Связь неинфекционного воспалительного остеита с поражением кожи при ладонно-подошвенном пустулезе имеет первостепенное значение для диагностики.

Существует несколько опубликованных диагностических критериев для синдрома SAPHO [4, 41], и для постановки диагноза достаточно наличия только одного из критериев включения (табл. 2, 3). Критерии, разработанные Каном и соавторами и измененные в 2003 году, представляются наиболее точными [4, 29]. Несмотря на то, что наличие таких критериев очень помогает в постановке диагноза, вызывает сомнения то, что поражение костей и суставов, связанное с воспалительными заболеваниями кишечника (что является одним из критериев включения), всегда может быть классифицировано как синдром SAPHO, поскольку артропатии, связанные с

Таблица 2
Диагностические критерии синдрома SAPHO, предложенные Каном и соавторами и измененные в 2003 году [4]

Table 2
Diagnostic criteria for SAPHO syndrome proposed by Kahn and co-authors and amended in 2003 [4]

Критерии включения
Поражение костей и суставов, связанное с ладонно-подошвенным пустулезом и вульгарным псориазом
Поражение костей и суставов, связанное с тяжелыми формами угревой сыпи
Изолированный гиперостоз/остеит (у взрослых)
Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (у детей)
Поражение костей и суставов, связанное с хроническими заболеваниями кишечника
Критерии исключения
Инфекционный остеит (исключение: рост <i>Propionibacterium acnes</i>)
Опухолевые поражения
Невоспалительные склеротические поражения костей

Таблица 3
Диагностические критерии синдрома SAPHO, предложенные Бенхаму и соавторами [41]

Table 3
Diagnostic criteria for SAPHO syndrome proposed by Benham and co-authors [41]

1. Костно-суставные проявления при тяжелой форме акне
2. Костно-суставные проявления при ладонно-подошвенном пустулезе
3. Гиперостоз с дерматозом или без него
4. Рецидивирующий мультифокальный хронический остеомиелит, поражающий осевой или периферический скелет, с дерматозом или без него

воспалительными заболеваниями кишечника, могут быть классифицированы как ювенильный идиопатический артрит [42] или спондилоартрит. В то же время наличие таких клинических перекрестов вполне ожидаемо, если рассматривать иммуноопосредованные заболевания с позиции аутовоспалительно-аутоиммунного континуума [16]. Можно предположить, что у пациента возможно присутствие как первичного синдрома SAPHO, так и вторичного в рамках другого заболевания (по аналогии с синдромом Шегрена). Учитывая опыт международных экспертных групп по разработке классификационных критериев для других иммунологических заболеваний, ожидаемым является создание новых валидированных критериев для синдрома SAPHO в будущем.

Что касается дифференциальной диагностики, то на ранних стадиях заболевания необходимо исключить инфекционную (остеомиелит) и опухолевую патологию. Следует учитывать опухоли с местным распространением – рак щитовидной железы, лимфому или остеосаркому, метастатический рак молочной железы, рак предстательной железы и нейробластому [38]. Псориатический артрит с поражением аксиального скелета и пустулезный псориаз, особая подгруппа псориатических заболеваний, могут быть причиной диагностической дилеммы [43].

Кроме того, дифференциальный диагноз включает болезнь Педжета (генетическое заболевание с повышенной подвижностью костной ткани, повторяющимися переломами и деформациями, заметно повышенным уровнем щелочной фосфатазы и характерной мозаичной картиной при рентгенографии, включающей, как остеолит, так и остеосклероз) и синдром Свита (нейтрофильный дерматоз с повышенным уровнем воспалительных маркеров, который может сопровождаться болью в суставах). При поражении ключицы синдром SAPHO следует дифференцировать с синдромом Титце (отек реберных хрящей, в основном у взрослых, редко у детей) и асептическим некрозом ключичного эпифиза. Что касается дифференциальной диагностики в педиатрической возрастной группе, то она также включает саркому Юинга, гистиоцитоз, синдром Маджида (аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется ранним началом ХРМО и дизэритропоэтической анемией) и DIRA (аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся ХРМО в неонатальном периоде с генерализованным пустулезом, остеитом, периоститом и системным воспалением) [12] (табл. 4).

Таблица 4
Дифференциальный диагноз при синдроме SAPHO
Table 4
Differential diagnosis in SAPHO syndrome

У взрослых и детей	Только у детей
Остеомиелит	DIRA
Лимфома	Синдром Маджида
Остеосаркома	Саркома Юинга
Метастатический рак	Гистиоцитоз
Псориатический артрит	
Болезнь Педжета	
Синдром Титце	
Синдром Свита	

Следует подчеркнуть, что диагноз синдрома SAPHO – это диагноз исключения. В сложных случаях, когда поражается только один изолированный участок кости, для постановки диагноза может потребоваться биопсия. Стерильный остеит (незначительные изменения костного мозга или их полное отсутствие) является одной из основных характеристик этого синдрома, но диагноз никогда нельзя поставить только на основании результатов гистологического исследования, и преимущество биопсии заключается лишь в исключении других диагнозов [12].

Описание клинического случая

Пациентка женского пола в возрасте 57 лет обратилась к ревматологу по направлению дерматолога в октябре 2023 года с жалобами на боли в грудной клетке и околопозвоночной области (грудино-реберные сочленения, грудино-ключичные сочленения, реберно-позвоночные сочленения) и выраженную утреннюю скованность в грудном отделе позвоночника длительностью более 1 часа. Также она отмечает периодические боли и припухлость голеностопных суставов. Вышеупомянутые жалобы беспокоят около 10 лет, заболевание протекает волнообразно, приступы обострения сменяются периодами ремиссии. Обострение болей сопровождается припухлостью в области грудино-реберных и позвоночно-реберных сочленений. Приступ обострения купируется длительным приемом (более 10 дней) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в максимальных суточных дозах. Пациентка много лет наблюдается неврологом и терапевтом по поводу боли в спине с диагнозом «остеохондроз позвоночника, вертеброгенная торакалгия».

Сыпь на коже ладоней и кистей беспокоит около 30 лет, более 20 лет назад выставлен диагноз «ладонно-подошвенный пустулез», наблюдается дерматологом. Кожный синдром имеет волнообразное течение, при обострении появляются болезненные узелки, иногда с отделяемым белого цвета, сопровождающиеся сильным зудом, также появляются глубокие трещины кожи (рис. 1). Пациентка отмечает наличие реакции кожи на латекс, бытовую химию – появление контактного дерматита.



Рис. 1. Слева – пустулез кожи ладоней, справа – угревая сыпь верхней половины спины
Fig. 1. On the left – palmular pustulosis, on the right – acne of the upper half of the back

При детальном сборе анамнеза пациентка отмечает наличие угревой сыпи в области верхней половины спины, которая протекает волнообразно (рис. 1), а также наличие в анамнезе реакции кожи подмышечных впадин на дезодорант (появление болезненных высыпаний).

При последнем осмотре дерматологом установлен диагноз: пустулез ладонный и подошвенный, с поражением ладоней, псориаз обыкновенный, дежурная бляшка левого локтя.

В течение последних 10 лет в анализах крови выявляется ускорение СОЭ до 40–45 мм/ч. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду отрицательны. Наличие HLA-B27 не определялось. Других значимых изменений лабораторных анализов не выявлено.

В связи с болями в позвоночнике с 2020 года выполнялись КТ- и МРТ-исследования, были описаны дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника.

Год назад выполнялась КТ грудной клетки по поводу пневмонии, при которой описаны следующие изменения: дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника, деструкции не определяется. Определяются массивные краевые остеофиты, склеротические изменения тела и рукоятки грудины. Отмечаются выраженные дегенеративные изменения реберных хрящей, реберных вырезок грудины в зоне соединения I, II ребер справа и слева. Заключение: реберный хондрит, перихондрит грудино-реберных сочленений справа, слева.

Перед консультацией ревматолога в 2023 году выполнена МРТ шейного и грудного отдела позвоночника, описаны следующие изменения: дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника, остеохондроз умеренный, выпячивания межпозвонковых дисков. Сужение межпозвонковых отверстий. Остеохондроз умеренный, спондилоартроз умеренный, кифоз грудного отдела позвоночника, дегенеративные изменения тел позвонков Th6-Th7 Modic 1 (асептическое воспаление).

По рекомендации ревматолога для уточнения диагноза выполнены повторные и дополнительные визуализационные исследования: КТ грудной клетки, МРТ грудного отдела позвоночника, грудины и крестцово-подвздошных сочленений в импульсных последовательностях: T1W TSE, T2W TSE, T2W TSE в 2 анатомических проекциях, проведена сравнительная оценка с данными за 2020–2023 гг.

При исследовании грудного отдела позвоночника выявлен фокальный отек костного мозга правых латеральных частей тел 7, 8, 9, 10-го грудных позвонков, неяркий отек прилежащих паравертебральных мягких тканей. Также выявлены дегенеративно-дистрофические изменения: дегенеративные изменения межпозвонковых дисков, субхондральные дегенеративные изменения, передние и латеральные краевые костные разрастания тел позвонков, массивные латеральные фиксирующие спондилофиты в среднегрудном отделе. Определен остеоартроз межпозвонковых суставов, костный анкилоз межпозвонковых суставов в сегментах Th3–6. Релаксационные характеристики спинного мозга не изменены. Сагиттальный размер позвоночного канала на уровне тела Th5 14 мм. Боковые невральные отверстия в среднегрудном отделе слегка деформированы, жировые периневральные прослойки сохранены. Грудной кифоз усилен (рис. 2, 3).

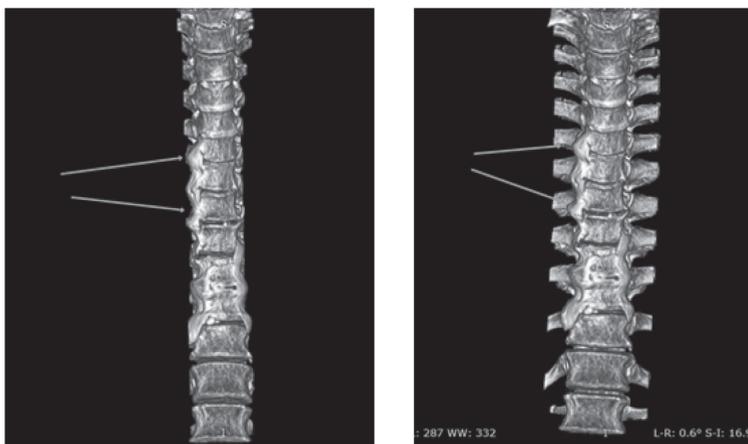


Рис. 2. 3D-реконструкция изменений грудного отдела позвоночника (описание в тексте)
Fig. 2. 3D-reconstruction of the changes in the thoracic spine (description in the text)

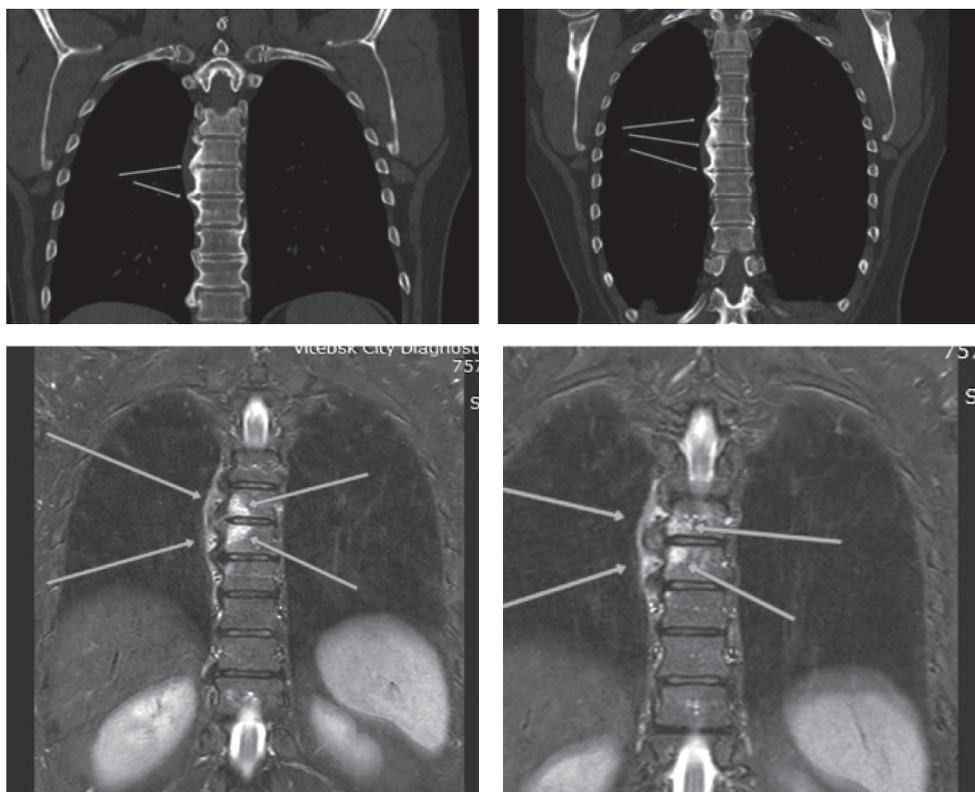


Рис. 3. Результаты КТ (верхний ряд) и МРТ (нижний ряд) грудного отдела позвоночника в прямой проекции (описание в тексте)
Fig. 3. CT (upper row) and MRI (lower row) results of the thoracic spine in direct projection (description in the text)

Заключение: остеит тел Th 7, 8, 9, 10 в сопровождении отека прилежащих паравертебральных мягких тканей. Остеохондроз, деформирующий спондилоартроз, деформирующий спондилез грудного отдела позвоночника. Анкилоз межпозвоноковых суставов в сегментах Th3–6. Грудной кифоз.

При магнитно-резонансном исследовании грудины с учетом данных КТ-исследований 2020–2023 гг. определяется фокальный отек костного мозга правой латеральной части рукоятки грудины, надхрящницы хрящевого отдела I ребра, нерезкий отек параартикулярных мягких тканей реберно-грудинного сочленения. Выявляется неполный анкилоз манубрио-стернального сустава с частичным сохранением эрозированных сочленовых концов, в отсутствие выявляемого методом МРТ отечно-воспалительного процесса. Также отмечается выраженный гиперостоз в сочетании с неравномерным остеосклерозом рукоятки грудины, манубрио-стернального сустава, оссификация, утолщение хрящевых отделов I ребер. Отмечаются сужение суставных щелей реберно-грудинных сочленений, деформация кортикального слоя, остеофиты суставных краев. В полости правого грудино-ключичного сустава следы жидкости (рис. 4, 5).

Произведена сравнительная оценка данных КТ 2020 г. в сравнении с данными КТ 2023 г. и настоящими данными МРТ: отмечается исход эрозивных изменений манубрио-стернального сустава в анкилоз, нарастание пролиферации костной ткани в виде периостоза грудины, реберно-грудинных сочленений.

Заключение: остеит рукоятки грудины, реберный перихондрит/хондрит переднего конца I ребра справа, гиперостоз грудино-реберных сочленений, передних отрезков ребер, остеосклероз, гиперостоз рукоятки грудины, неполный анкилоз манубрио-стернального сустава. Деформирующий артроз грудино-ключичных сочленений, артрозо-артрит правого грудино-ключичного сустава.

При магнитно-резонансном исследовании крестцово-подвздошных сочленений кортикальный слой каудовентральных отделов боковых масс крестца и ушковидных отростков подвздошных костей уплотнен, отмечается субкортикальный остеосклероз шириной 2–5 мм. Суставные щели не сужены. Выявляется единичная мелкая (3 мм) субкортикальная костная киста ушковидного отростка правой подвздошной кости, минимальный отек костного мозга каудовентральных отделов ушковидных отростков подвздошных костей. В дугоотростчатых суставах нижнепоясничных позвонков определяются дегенеративные изменения в виде сужения суставных щелей, деформации кортикального слоя суставных площадок, краевых остеофитов. Отмечается минимальный отек параартикулярных мягких тканей.

Заключение: дегенеративные изменения крестцово-подвздошных сочленений типа остеоартроза.

Таким образом, при МРТ и КТ установлены воспалительные (остеит, перихондрит/хондрит, артрит) и поздние (гиперостоз, склероз, неполный анкилоз, артроз) структурные изменения грудины, грудино-ключичных и грудино-реберных сочленений, позвонков, которые свидетельствуют о длительном рецидивирующем течении заболевания.

При установлении диагноза оценивали соответствие клинической картины критериям синдрома SAPHO и псориатического артрита.



Рис. 4. 3D-реконструкция изменений рукоятки грудины, грудино-ключичных и грудино-реберных сочленений (описание в тексте)

Fig. 4. 3D reconstruction of changes in the manubrium, sternoclavicular and sternocostal joints (description in the text)

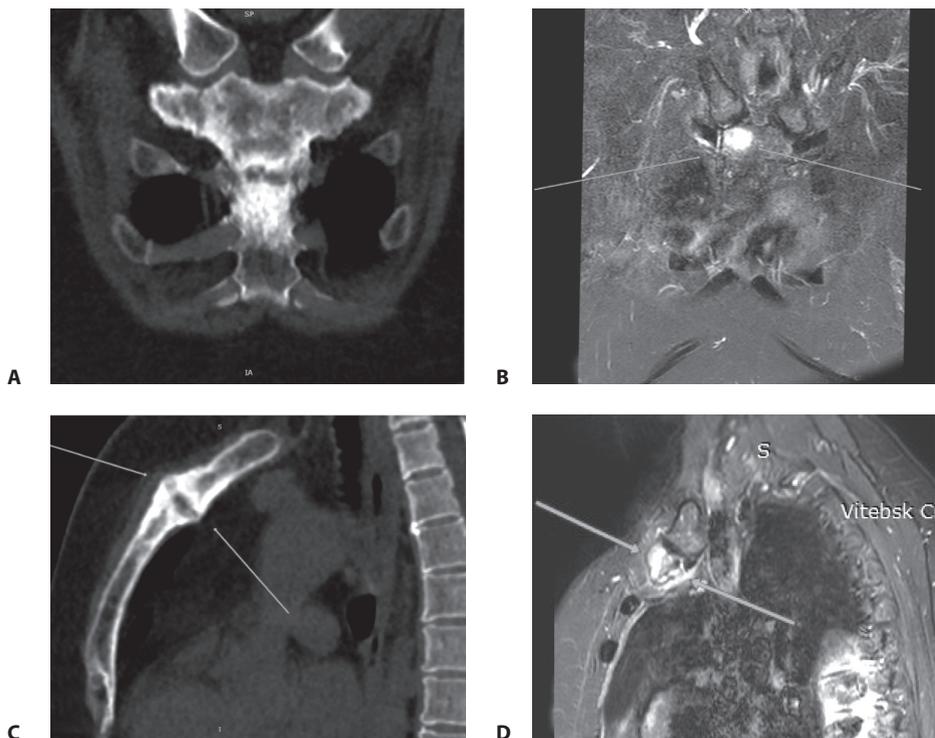


Рис. 5. Результаты КТ (A, C) и МРТ (B, D) правого манубрио-стернального сочленения (описание в тексте)

Fig. 5. CT (A, C) and MRI (B, D) results of the right manubriosternal joint (description in the text)

В соответствии с диагностическими критериями Кана и соавторов выполняется критерий «поражение костей и суставов, связанное с ладонно-подошвенным пустулезом и вульгарным псориазом».

В соответствии с диагностическими критериями Бенхаму и соавторов выполняется критерий «костно-суставные проявления при ладонно-подошвенном пустулезе».

Таким образом, пациентке может быть установлен диагноз «синдром SAPHO».

В соответствии с критериями Каспар и соавторов выполняются критерии псориатического артрита (спондилит, артрит, кожный псориаз, серонегативность по ревматоидному фактору). Соответственно, правомочным является и диагноз «псориатический артрит» [44].

Анализируя ситуацию, мы наблюдаем диагностическую дилемму, решить которую позволяет концепция аутовоспалительно-аутоиммунного континуума. Следует ответить на вопрос: может ли один из двух диагнозов (псориатический артрит) быть шире и включать в свой спектр другой (синдром SAPHO)? Или оба диагноза – это разные спектры единого аутовоспалительно-аутоиммунного континуума? Учитывая то, что термин «синдром» подразумевает возможность присутствия при другом заболевании, и соответствие клинической картины критериям псориатического артрита, мы попытались максимально широко описать клинические и визуализационные проявления заболевания и сформулировали следующий клинический диагноз: псориатический артрит (обыкновенный псориаз, спондилит, артрит) в сочетании с синдромом SAPHO (синовит голеностопных суставов, акне, ладонно-подошвенный пустулез, гиперостоз и остеит (подтвержденные КТ и МРТ), рецидивирующее течение, активность умеренной степени, поздняя рентгенологическая стадия, III стадия поражения передней грудной стенки).

Общепринятых рекомендаций по лечению синдрома SAPHO пока не разработано, поэтому при выборе терапевтической стратегии мы использовали собственный опыт и опубликованный опыт коллег. Пациентке был назначен метотрексат подкожно в дозе 15 мг/неделю и НПВП в стандартных суточных дозах. Через 2 месяца после начала терапии прием НПВП осуществлялся «по требованию» при усилении болей.

Через 3 месяца лечения пациентка отмечает исчезновение утренней скованности, уменьшение болей в грудной клетке, болей в стопах. Удовлетворительное состояние сохраняется в последующие 5 месяцев наблюдения. За 8 месяцев наблюдения произошли 1 приступ обострения кожного синдрома на фоне вирусной инфекции, 2 эпизода обострения артрита голеностопного сустава, которые быстро купировались НПВП. Для предотвращения новых эпизодов обострения пациентке рекомендовано вернуться к регулярному приему НПВП. Уровни маркеров воспаления за период наблюдения оставались в пределах нормальных или незначительно повышенных значений. При контроле лабораторных анализов двукратно с интервалом в 3 месяца выявлено повышение сывороточного уровня ферритина (380,8 мкг/мл через 5 месяцев наблюдения, 393 мкг/мл через 8 месяцев наблюдения). Ранее ферритин не определяли, поэтому его более ранние уровни не известны. На наш взгляд, установленные повышенные сывороточные уровни ферритина требуют дальнейшего наблюдения. Эти изменения могут быть компонентом аутовоспалительного процесса при синдроме SAPHO, как, например, при болезни Стилла у взрослых и других гиперферритинемических состояниях [45].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный нами клинический случай демонстрирует важность осведомленности о таком заболевании, как синдром SAPHO, как среди клиницистов, особенно дерматологов, ревматологов, неврологов, так и среди врачей лучевой диагностики. У описанной нами пациентки диагноз был поставлен через 30 лет после появления первых симптомов заболевания, при наличии поздних рентгенологических изменений. Она регулярно наблюдалась дерматологом, неврологом, терапевтом, выполняла КТ- и МРТ-исследования, однако клинические и рентгенологические признаки не были интерпретированы как синдром SAPHO, а рассматривались как дискретные заболевания – ладонно-подошвенный пустулез и дорсопатия.

Междисциплинарное взаимодействие врачей-специалистов является общепризнанным подходом для улучшения качества диагностики и лечения многих иммуноопосредованных заболеваний, в том числе и синдрома SAPHO. Вероятно, при тщательном обследовании каждого пациента с тяжелой формой акне и ладонно-подошвенным пустулезом частота встречаемости синдрома SAPHO значительно возрастет и появится больше возможностей для проведения клинических и наблюдательных исследований. Это, в свою очередь, будет способствовать повышению эффективности лечения заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chamot A.M., Benhamou C.L., Kahn M.F. et al. Acne-pustulosis/hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1987;54(3):187–196.
2. Van Doornum S., Barraclough D., McColl G. et al. SAPHO: rare or just not recognized? *Semin Arthritis Rheum.* 2000;30:70–77. doi: 10.1053/sarh.2000.8371
3. Eleftheriou D., Gerschman T., Sebire N. et al. Biologic therapy in refractory chronic nonbacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1505–1512. doi: 10.1093/rheumatology/keq122
4. Hayem G. SAPHO syndrome. *Rev Prat.* 2004;54:1635–1636.
5. Phillips A., Wolford L.M., Rodrigues D.B. SAPHO syndrome with TMJ involvement: review of the literature and case presentation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:1160–1167. doi: 10.1016/j.ijom.2010.07.011
6. Rohekar G., Inman R.D. Conundrums in nosology: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome and spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:665–669. doi: 10.1002/art.22087
7. Aljuhani F., Tournadre A., Tatar Z. et al. The SAPHO syndrome: a single-center study of 41 adult patients. *J Rheumatol.* 2015;42(2):329–34. doi: 10.3899/jrheum.140342
8. Ferguson P.J., Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:130–141. doi: 10.1007/s11926-012-0239-5
9. Cotten A., Flipo R.M., Mentre A. et al. SAPHO syndrome. *Radiographics.* 1995;15:1147–1154. doi: 10.1148/radiographics.15.5.7501856
10. Earwaker J.W.S., Cotten A. SAPHO: syndrome or concept? Imaging findings. *Skeletal Radiol.* 2003;32:311–327. doi: 10.1007/s00256-003-0629-x
11. Buch K., Thuesen A.C.B., Brons C. Chronic non-bacterial osteomyelitis: a review. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(5):544–53. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0
12. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop.* 2015;9(1):19–27. doi: 10.1007/s11832-014-0627-7
13. Assmann G., Simon P. The SAPHO syndrome – are microbes involved? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:423–434. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.017
14. Petrovich D., Kunder E., Volkova M. Relationship between spondyloarthritis and inflammatory bowel diseases. *Vitebsk medical journal.* 2016;15(1):7–18. (in Russian)
15. Khanna L., El-Khoury G.Y. SAPHO syndrome – a pictorial essay. *Iowa Orthop J.* 2012;32:189–195.
16. McGonagle D., McDermott M.F. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
17. Kuiper J.J.W., Prinz J.C., Stratikos E. et al. EULAR study group on 'MHC-I-opathy': identifying disease-overarching mechanisms across disciplines and borders *Ann Rheum Dis.* 2023;82:887–896. doi: 10.1136/ard-2022-222852
18. Eylich G.K., Langenegger T., Bruder E. et al. Diffuse chronic sclerosing osteomyelitis and the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in two sisters. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000;29:49–53.
19. Kahn M.F., Hayem F., Hayem G. et al. Is diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible part of the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome? Analysis of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78:594–598. doi: 10.1016/0030-4220(94)90170-8
20. Van Holsbeeck M., Martel W., Dequeker J. et al. Soft tissue involvement, mediastinal pseudotumor, and venous thrombosis in pustulotic arthroosteitis. A study of eight new cases. *Skeletal Radiol.* 1989;18:1–8. doi: 10.1007/BF00366761
21. Maugars Y., Berthelot J.M., Ducloux J.M. et al. SAPHO syndrome: a followup study of 19 cases with special emphasis on enthesitis involvement. *J Rheumatol.* 1995;22:2135–2141.

22. Monsour P.A.J., Dalton J.B. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible: case reports and review of the literature. *Dentomaxillofac Radiol.* 2010;39:184–190. doi: 10.1259/dmfr/23060413
23. Bochkova A., Bratygina E., Tyuchova E. et al. SAPHO syndrome: description of two observations. *Scientific and practical rheumatology.* 2009;47(5):77–82. (in Russian).
24. Likhonos L.M., Smirnova I.O. Pustulosis palmaris et plantaris: pathogenetic, clinical, and epidemiological features. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2017;16(3):4–12. doi: 10.17116/klinderma20171634-12 (in Russian)
25. Mejjad O., Daragon A., Louvel J.P. et al. Osteoarticular manifestations of pustulosis palmaris et plantaris and of psoriasis: two distinct entities. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:177–180. doi: 10.1136/ard.55.3.177
26. Cribier B.J. Psoriasis under the microscope. *JEADV.* 2006;20(Suppl.2):3–9.
27. Antoniou C., Nicolaidou E., Moustou A.E. et al. Palmoplantar pustulosis with arthro-osteitis: successful treatment with etanercept and acitretin. *JEADV.* 2009;2:854–855. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.03053
28. Jianqiu Y., Chunyu Y., Shengru Zh. et al. Successful Treatment of Refractory Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis (SAPHO) Syndrome with Baricitinib, a Janus Kinase Inhibitor. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2024;17:529–537. doi: 10.2147/CCID.S446468
29. Kahn M.F., Khan M.A. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8:333–362. doi: 10.1016/s0950-3579(94)80022-7
30. Govoni M., Colina M., Massara A. et al. SAPHO syndrome and infections. *Autoimmun Rev.* 2009;8:256–259. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.030
31. Hayem G., Bouchaud-Chabot A., Benali K. et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29:159–171. doi: 10.1016/s0049-0172(99)80027-4
32. 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):813–21. doi: 10.1002/art.24540
33. Depasquale R., Kumar N., Lalam R.K. et al. SAPHO: what radiologists should know. *Clin Radiol.* 2012;67:195–206. doi: 10.1016/j.crad.2011.08.014
34. Takigawa T., Tanaka M., Nakanishi K. et al. SAPHO syndrome associated spondylitis. *Eur Spine J.* 2008;17:1391–1397. doi: 10.1007/s00586-008-0722-x
35. Reijniers M. Axial Skeleton Bone Marrow Changes in Inflammatory Rheumatologic Disorders. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2023;27(1):91–102. doi: 10.1055/s-0043-1761496
36. Fritz J., Tzaribatchev N., Claussen C.D. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: comparison of whole-body MR imaging with radiography and correlation with clinical and laboratory data. *Radiology.* 2009;252:842–851. doi: 10.1148/radiol.2523081335
37. Quirico Rodriguez M., Casa'ns Tormo I., Redal Peña M.C. et al. The importance of bone scintigraphy in the diagnosis of sapho syndrome. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29:127–130. doi: 10.1016/j.remna.2010.01.001
38. Freyschmidt J., Sternberg A. The bullhead sign: scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulotic arthroosteitis. *Eur Radiol.* 1998;8(5):807–12. doi: 10.1007/s003300050476
39. Matzaroglou Ch., Velissaris D., Karageorgos A. et al. SAPHO syndrome diagnosis and treatment: report of five cases and review of the literature. *Open Orthop J.* 2009;3:100–106. doi: 10.2174/1874325000903010100
40. Hurtado-Nedelec M., Chollet-Martin S., Nicaise-Roland P. et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1160–1167. doi: 10.1093/rheumatology/ken185
41. 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):109–12.
42. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol.* 1998;25:1991–1994.
43. Kunder E., Generalov I., Litvyakov A. Psoriatic arthritis: immunopathology and clinical findings. *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2005;3:26–34. (in Russian)
44. Martusevich N., Soroka N., Tyabut T. et al. National guidelines for the treatment and management of patients with rheumatic diseases. *Recipe.* 2021;3(24):389–424.
45. Volkova M., Kunder E., Generalov I. Clinical significance of serum levels of ferritin, interleukins 6 and 17A in rheumatoid arthritis *Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2024;1:21–27. doi: 10.14427/jipai.2024.1.21 (in Russian)