

ОХРОНОЗ, ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Д.С.Агзамов, Р.С.Сайковский

Клиническая больница № 83 ФМБА России, Москва

Охроноз (алкаптонурия) — редко встречающаяся болезнь, обусловленная врожденным нарушением обмена аминокислоты тирозина, процесс биохимического превращения которой останавливается на этапе образования одного из продуктов ее метаболизма — гомогентизиновой кислоты (алкаптона). Алкаптонурия возникает вследствие мутации гена, кодирующего синтез оксидазы гомогентизиновой кислоты (ГТК). Данная патология характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. У здоровых лиц ГТК, являющаяся промежуточным продуктом распада тирозина и фенилаланина, переводится в малеилацетоксусную кислоту, из которой в конечном счете образуются фумаровая и ацетоксусная кислоты, вступающие в другие биохимические циклы. Из-за дефекта фермента гомогентизиназы этот процесс тормозится и остающаяся в избытке ГТК превращается в хиноновый полифенол алкаптон, который и выводится почками. Неполностью экскретируемый мочой алкаптон откладывается в хрящевой и другой соединительной ткани, обуславливая их потемнение и повышенную хрупкость. Термин охроноз и означает коричневую пигментацию соединительной ткани у больных с алкаптонурией. Ее обнаруживают на ушных раковинах, коже и склере. Термин был введен еще Вирховым в 1866 г. из-за темно-желтой (цвета охры) окраски пигмента при микроскопическом исследовании [1–3].

При этом заболевании гистологически выявляются специфические для охроноза изменения: в синовиальных ворсинках и строме синовиальной оболочки обнаруживаются многочисленные полиморфные кристаллы коричневого цвета (при окраске гематоксилин-эозином). Как известно, гомогентизиновая кислота откладывается в суставном хряще и в других скудно васкуляризованных тканях с небольшой интенсивностью обмена веществ, к которым она обнаруживает избирательное сродство и где превращается в охронотический пигмент алкаптон. Хрящ становится неэластичным, хрупким, ломким, трескается и распадается на мелкие кусочки, которые становятся свободными суставными телами и откладываются в синовиальной сумке [4, 5].

Распространенность охроноза в популяции мала и составляет, по данным D.Gurkanlar и соавт., менее 0,001% (1 случай на 500 тыс.–1 млн. чел.). В Словакии охроноз встречается значительно чаще, что, вероятно, обусловлено особенностями генетических мутаций в данной популяции [6]. Алкаптонурией чаще болеют мужчины.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Алкаптонурия сама по себе — бессимптомное состояние. Клинические признаки и симптомы появляются, когда пигмент депонируется в хрящах и других структурах соединительной ткани. Картина заболевания полиморфна и зависит от основной локализации отложения пигмента [7].

Самый ранний признак алкаптонурии — выделение у ребенка мочи, быстро темнеющей при стоянии на воздухе, подогревании и подщелачивании. Считается, что у таких больных чаще развиваются мочекаменная болезнь и пиелонефрит [8]. Нередко больные обращаются к врачу, обнаружив темные пятна на белье, которые появляются в результате потемнения попавшей на него мочи и пота под влиянием кислорода воздуха. Признаки поражения опорно-двигательного аппарата появляются обычно у лиц 30-40-летнего возраста. Характерно преимущественное поражение крупных суставов нижних конечностей: коленных, тазобедренных, реже в процесс вовлекаются плечевые суставы. Отмечаются боли механического характера, часто возникает синовит, резистентный к лечению. Синовиальная жидкость обычно желтого цвета, прозрачна, невоспалительного характера (200-400 лейкоцитов в 1 мл). После центрифугирования в осадке выявляются аморфные и кристаллические массы темно-коричневого цвета. У многих пациентов отмечается быстрое прогрессирование деструктивных изменений хряща суставов, т.е. развивается вторичный остеоартроз. Иногда срок, проходящий от дебюта суставного синдрома до развития выраженных изменений, требующих эндопротезирования суставов, может составлять 2–3 года. Гомогентизиновая кислота зачастую откладывается в связках, сухожилиях и их оболочках, что приводит к развитию локальных воспалительных изменений и кальцификации [9]. Рентгенологически выявляются выраженные дегенеративные изменения в пораженных суставах: очаги субхондрального склероза, разрушение хряща, неровность суставных контуров, сужение суставных щелей, остеофиты, а также утолщение капсулы и экзостозы в местах прикрепления сухожилий. Часто поражается позвоночник с развитием боли и ограничения движений в поясничном отделе, реже в грудном и шейном отделах позвоночника. При рентгенологическом исследовании позвоночника у больных охронозом прежде всего обнаруживаются изменения в фиброзном кольце межпозвоночных дисков [10, 11]. В них выявляются очаги уплотнения с последующей

кальцификацией пульпозного ядра, происходит уменьшение высоты межпозвоночных дисков, иногда они резко истончаются, вплоть до слияния позвонковых тел, развивается сколиоз в грудном или поясничном отделе позвоночника, усиливается кифоз грудного отдела, сглаженность или кифоз поясничного отдела позвоночника, формируются остеофиты, которые замыкаются и создают синдесмофиты, сходные с таковыми при анкилозирующем спондилоартрите. Значительно позже происходят склерозирование и окостенение боковых и передней связок позвоночника. Кальцификация межпозвоночных дисков является отличительным признаком охроноза. Возможно как изолированное поражение позвоночника, так и одновременное вовлечение крупных суставов. Клинические признаки поражения позвоночного столба при алкаптонурии могут напоминать анкилозирующий спондилит. В отличие от анкилозирующего спондилита при охронозе нет симптомов сакроилеита и не поражаются дугоотростчатые суставы. При охронозе могут возникать рентгенологические изменения крестцово-подвздошных суставов, отчасти сходные с таковыми при сакроилеите, однако они обусловлены вторичным остеоартрозом. Поражение хрящевой ткани ушных раковин встречается практически у всех больных алкаптонурией в развернутой стадии болезни. При этом меняется цвет ушных раковин: он может варьировать от голубого до серого, окраска может быть как интенсивной, так и слегка заметной. Меняется также эластичность ушных раковин: при пальпации они становятся более плотными и ригидными. Реже меняется цвет кожи в области носогубных складок, подмышечных впадин, ладоней. Эти изменения протекают бессимптомно. Очень часто у больных алкаптонурией развивается пигментация склер, что связано с отложением в них депозитов ГТК. Интенсивность таких отложений может быть разной. Эти изменения обычно не беспокоят пациентов, но являются одними из признаков данного заболевания, имеющими важное диагностическое значение. При алкаптонурии примерно у 20% больных развиваются изменения аортального клапана (редко — митрального): кальцификация створок, фиброзного кольца, а также восходящего отдела аорты [12]. Эти изменения могут быть значительными, приводить к существенным гемодинамическим нарушениям, требующим в ряде случаев оперативного лечения (протезирование клапанов). Имеются данные о развитии кальциноза коронарных артерий. При алкаптонурии часто обнаруживается калькулезный простатит.

ДИАГНОСТИКА

Диагностические критерии охроноза не разработаны, однако, исходя из клинической картины, можно выделить следующие, наиболее значимые симптомы:

- появление темно-коричневых пятен на склерах, ушных раковинах, носу;
- умеренные периодические боли и тугоподвижность в поясничном отделе позвоночника, крупных суставах;
- упорный реактивный синовит коленного сустава;
- выявление гомогентизиновой кислоты в моче при лабораторном исследовании;
- кальцификация межпозвоночных дисков;

- в синовиальной жидкости кристаллические массы темно-коричневого цвета;
- в биопсийном материале синовиальной оболочки гистологически выявляемые полиморфные кристаллы, мало выраженные признаки воспаления (гиперемия, отек, скопления мононуклеарных клеток).

Следует отметить, однако, что полный набор перечисленных симптомов выявляется далеко не у каждого больного.

Наиболее информативным для диагностики алкаптонурии является метод количественного определения ГТК и ее дериватов (бензохинонуксусная кислота) в моче методом ферментативной спектрофотометрии или жидкостной хроматографии. Более простым и широко применяемым способом установления диагноза алкаптонурии является оценка цвета мочи через 12–24 ч после пребывания ее на воздухе. В этом случае происходит окисление алкаптона, что приводит к изменению цвета мочи (становится бурой или черной). Следует иметь в виду, что данные изменения происходят только при щелочных значениях pH мочи, поэтому при кислой реакции мочи необходимо ее подщелачивание.

В ряде случаев диагноз «алкаптонурия» может быть установлен при выявлении характерной пигментации хряща в ходе артроскопии, синовиальной оболочки во время микроскопического исследования или клапанов сердца в ходе их протезирования.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение этого заболевания не разработано. В случае поражения суставов обычно проводится терапия, применяемая при первичном остеоартрозе. Результаты применения при алкаптонурии высоких доз аскорбиновой кислоты и диеты с ограничением белковой пищи неоднозначны [13]. В тяжелых случаях при поражении крупных суставов прибегают к оперативным методам лечения, таким как артроскопия, эндопротезирование суставов [14]. Будущее в лечении данной патологии принадлежит, вероятно, генноинженерным технологиям.

Так как данное заболевание является довольно редким и в медицинской литературе мало освещенным, то представленное клиническое наблюдение позволит восполнить этот пробел.

Пациент П., 51 год, поступил в отделение ортопедии клинической больницы № 83 22.06.09 с диагнозом «двусторонний коксартроз III степени. Асептический некроз головки левого бедра».

Жалобы при поступлении на боли в тазобедренных суставах, больше левом, усиление болей при ходьбе и физической нагрузке, ограничение движений из-за болей, боли в поясничном отделе позвоночника.

Из анамнеза: впервые боли в тазобедренных суставах появились в 1999 г., носили периодический характер, к врачам не обращался, не лечился. С мая 2009 г. отмечает резкие боли в пояснице с иррадиацией в левый тазобедренный сустав, усиление болей при ходьбе и физической нагрузке. Лечился в отделении неврологии, где после обследования был диагностирован двусторонний коксартроз, асептический некроз головки левого бедра, рекомендовано лечение в отделении ортопедии.

При осмотре. Состояние удовлетворительное. Склеры серо-голубого цвета, ушные раковины плот-

ные, ригидные при пальпации, также выраженного серо-голубого цвета (рисунок 1).

Ходит с помощью трости, хромота на левую ногу, движения в левом тазобедренном суставе болезненные, резко ограничены. Отмечается атрофия мышц бедра, укорочение левой нижней конечности на 3 см. Оценка состояния по Harris — 17 баллов. Рентгенография и КТ тазобедренных суставов: коксартроз III степени, асептический некроз головки левого бедра (рисунок 2а).

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинический анализ крови: число лейкоцитов — $9,5 \times 10^9$ /л; число эритроцитов — $2,93 \times 10^{12}$ /л; Нв — 8,8 г/дл; тромбоциты — 161×10^9 /л; нейтрофилы — 79,1%; эозинофилы — 0,7%; базофилы — 0,9%; лимфоциты — 13,7%; моноциты — 5,6%; СОЭ — 17 мм/ч.

Клинический анализ мочи: цвет — темно-желтый; относительная плотность — 1 030 мг/мл; рН — 6,0;



Рисунок 1. Изменения ушной раковины при охронозе

белок — не обнаружен; глюкоза — нет; кетоновые тела — нет; уробилиноиды — 3,20; билирубин — нет; лейкоциты — 1-2-3 в поле зрения; эритроциты — нет; цилиндры — нет; соли — нет.

Биохимический анализ крови: общий белок — 78 г/л, мочевины — 5,5 ммоль/л; креатинин — 79 мкмоль/л; холестерин — 6,5 ммоль/л; билирубин общий — 17,6 мкмоль/л; АЛТ — 15 ед./л; АСТ — 20 ед./л; щелочная фосфатаза — 232 ед./л; гамма-глутаминтранспептидаза — 36 ед./л; глюкоза — 5,1 ммоль/л.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок усилен за счет сосудисто-интерстициального компонента в прикорневых зонах, уплотнены стенки бронхов. Корни не расширены. Диафрагма обычно расположена. Жидкость в плевральных полостях не определяется. Сердце, аорта без особенностей.

После подготовки пациента 30.06.09 выполнено эндопротезирование левого тазобедренного сустава эндопротезом BIOMET бесцементной фиксации (см. рисунок 2б).

Во время операции при вскрытии левого тазобедренного сустава определялась темная пигментация деформированной головки бедра, измененной

Рисунок 2. Рентгенограмма тазобедренного сустава пациента:



а — до операции;



б — после операции;

вертлужной впадины, паракапсулярные ткани местами имели темный цвет и были в виде творожистой массы черного цвета (рисунок 3).

После удаления головки, измененных паракапсулярных тканей проведено эндопротезирование. Через 6 мес после операции больной ходит самостоятельно, движения в тазобедренном суставе в полном объеме. Приступил к работе, состояние по шкале Harris – 94 балла. На контрольных рентгенограммах состояние компонентов эндопротеза удовлетворительное.

ЛИТЕРАТУРА

1. La Du B.N. Alkaptonuria. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001; 2109-2123.

2. Троценко В.В., Нурдин В.И., Попова Т.П. и др. Алкаптонурия и охронотическая артропатия. Вестн. травматол и ортопед 2002; 1: 63-65.

3. Fernandez-Canon J.M., Granadino B., Beltran-Valero de Bernabe D. et al. The molecular basis of alkaptonuria. Nat Genet 1996; 14: 19-24.

4. Granadino B., Beltran-Valero de Bernabe D., Fernandez-Canon J.M. et al. The human homogentisate 1, 2-dioxygenase (HGO) Gene. Genomics 1997; 43: 115-122.

5. Phornphutkul C., Introne W.J., Perry M.N. et al. Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med 2002; 347: 2111-2121.

6. Zatkova A., de Bernabe D.B., Polakova H. et al. High frequency of alkaptonuria in Slovakia: evidence for the appearance of multiple mutations in HGO involving different mutational hot spots. Am J Hum Genet 2000; 67: 1333-1339.

7. Кузин А.В. Алкаптонурия в практике интерниста. Consilium medicum, 2007, №7.

8. Приходина Л.С., Турпитко О.Ю., Варламов Е.Е., Юрьева Э.А., Игнатова М.С. Нефрокальциноз у ребенка с алкаптонурией. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2004, том 49, №6, с. 20-23.

9. Jebaray I., Rao A. Achilles tendon enthesopathy in ochronosis. J Postgrad Med 2006 Jan-Mar; 52 (1).

10. Gurkanlar D. et al. Ochronosis and lumbal disk herniation. Acta Neurochir (Wien) 2006 Aug; 148 (8).

11. Bayindir P et al. Radiologic features of lumbal spine

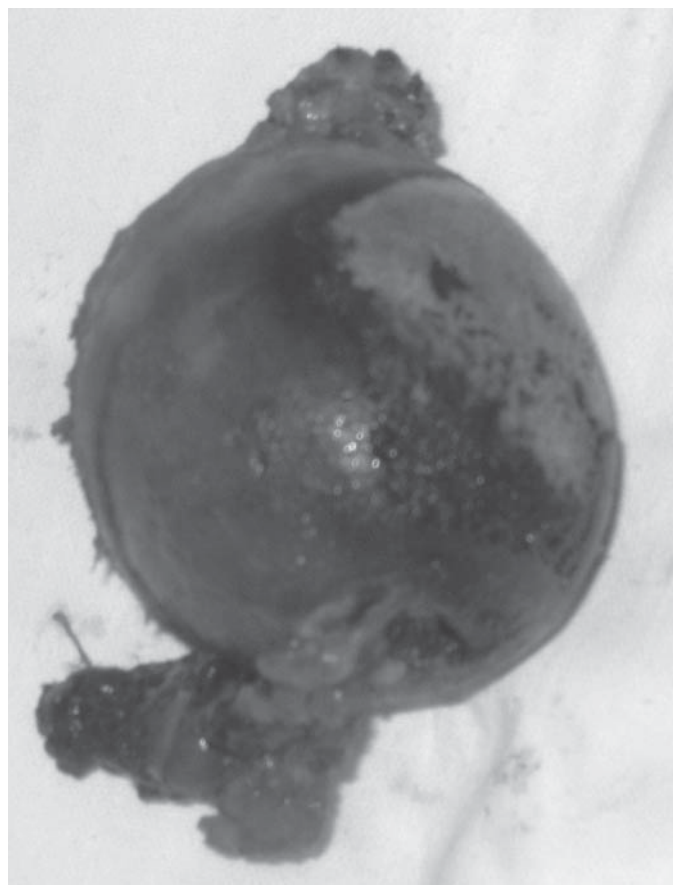


Рисунок 3. Вид удаленной головки бедра

in ochronosis in late stages. Clinical Rheumatol 2006 Jul; 25 (4).

12. Butany J.W. et al. Ochronosis and aortic valve stenosis. J Card Surg 2006 Mar-Apr; 21 (2).

13. Wolff J.A., Barshop B., Nyhan W.L. et al. Effects of ascorbic acid in alkaptonuria: alterations in benzoquinone acetic acid and an ontogenic effect in infancy.

14. Н.В.Загородный. Автореф. дис. д-ра мед. наук, 2000.