

## ВТОРИЧНЫЙ ДЕФОРМИРУЮЩИЙ ГОНАРТРОЗ НА ФОНЕ ОХРОНОЗА (СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ)

В.В. Близнюков, А.Н. Коваленко, В.П. Румакин

*ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России,  
директор – д.м.н., профессор Р.М. Тихилов  
Санкт-Петербург*

Алкаптонурия является редким заболеванием, при котором дефицит фермента гомогентизат-1,2-диоксигеназы приводит к образованию гомогентизиновой кислоты. Охроноз, накопление избыточного количества этой кислоты в соединительной ткани вызывает коричнево-черную пигментацию и слабость ткани, что в конечном итоге приводит к хроническому воспалению, дегенерации и остеоартрозу. В настоящий момент специфического лечения охроноза не существует, и лечение, как правило, симптоматическое. Однако эндопротезирование коленного сустава на поздних стадиях остеоартроза вследствие охроноза имеет схожие исходы с результатами лечения остеоартроза у пациентов без охроноза. Приводится клинический случай лечения пациента со вторичным остеоартрозом на фоне охроноза, которому была выполнена операция тотального эндопротезирования коленного сустава.

**Ключевые слова:** алкаптонурия, охроноз, деформирующий остеоартроз, эндопротезирование коленного сустава.

## KNEE DEGENERATIVE OSTEOARTHRITIS SECONDARY TO OCHRONOSIS (CASE REPORT)

V.V. Bliznyukov, A.N. Kovalenko, V.P. Rumakin

*Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics  
Director – R.M. Tikhilov, MD Professor  
St. Petersburg*

Alkaptonuria is rare disease with deficiency of homogentisate-1,2-dioxygenase enzyme, resulting in excess deposition of homogentisic acid in connective tissue. This deposition leads to ochronosis – brownish-black pigmentation of connective tissue. The result of pigmentation is weakness of connective tissue and, finally, chronic inflammation and osteoarthritis. Currently specific treatment is absent, only symptomatic. But total knee arthroplasty has good outcomes in patients of severe ochronotic arthritis similar to osteoarthritic patients without ochronosis. We present a case report of a patient with knee ochronotic arthritis treated with total knee arthroplasty.

**Key words:** alkaptonuria, ochronosis, osteoarthritis, total knee arthroplasty

Охроноз — редкое метаболическое заболевание, которое характеризуется коричнево-черной пигментацией соединительной ткани. Он является общим симптомом алкаптонурии, проявляющимся в результате избыточного накопления гомогентизиновой кислоты из-за аутосомно-рецессивной мутации гена гомогентизат-1,2-диоксигеназы в третьей хромосоме [6]. Это достаточно редкое заболевание, встречаемость которого составляет от 1:100000 до 1:250000. Вместе с тем, существуют данные о том, что определенные популяции могут иметь более высокую заболеваемость [18]. Патогенез заболевания заключается в полимеризации отложений гомогентизиновой кислоты (ГТК), которые окрашивают и ослабляют соединительную ткань, в конечном счете приводя к ее

ломкости, повышенной уязвимости и хроническому воспалению [14]. Существует множество проявлений заболевания, включая потемнение мочи на воздухе, голубоватую пигментацию кожи лица, кистей, ушных хрящей, склер и ногтей; кальцификацию аорты и сердечных клапанов; кальцификацию межпозвоночных дисков поясничных отделов и сужение междискового пространства; остеоартрозы тазобедренного и коленного суставов [5, 12, 17].

На сегодня не существует специфического лечения охроноза, и общепринятым подходом является симптоматическое лечение по мере проявления или прогрессирования заболевания. Однако в случае выраженного дегенеративного артроза эндопротезирование суставов может быть выполнено с ожидаемым исходом, сравнимым с лечением

пациентов без охроноза [15]. Несмотря на то, что охронозная артропатия как заболевание известно более 100 лет, публикации, посвященные эндопротезированию сустава у пациентов с охронозом, довольно редки и описывают либо клинические случаи с обзором литературы, либо небольшие серии наблюдений [2, 7, 10, 16, 19]. Мы представляем случай наблюдения и лечения 67-летнего пациента мужского пола с семейным анамнезом охроноза, у которого развился дегенеративный гонартроз.

Пациент Ю., мужского пола, 67 лет, госпитализирован с жалобами на боли в левом коленном суставе, возникающими только при движении. Начало болей он отмечает с 2006 года. С течением времени интенсивность болей стала нарастать. К моменту госпитализации пациент мог пройти без отдыха не более 200 метров. Особенно болезненными были подъем и спуск по лестнице. Однако боли в покое и по ночам отсутствовали. Лечился по месту жительства консервативно курсами НПВП, считает их эффективными в отношении уменьшения болевого синдрома. Также ему был проведен курс внутрисуставных инъекций препарата гиалуроновой кислоты (№5) без какой-либо положительной динамики по ощущениям пациента.

В семейном анамнезе пациент указывает на проявления охроноза у родной сестры в виде пигментации на склерах и ушных хрящах, желтого оттенка кожи. Пациент отрицает наличие признаков заболевания у других членов семьи (родителей, 4 сестер и 5 братьев), у которых оно бы могло проявляться темным цветом мочи, пигментацией или патологией суставов. Кроме того, хотя ни один из родителей не имел признаков заболевания. Поскольку оно является аутосомнорецессивным, оба могли быть носителями заболевания.

При физикальном осмотре обнаружены желтоватый оттенок кожи, пигментация склер и ушных хрящей (рис. 1).

При исследовании локального статуса пациент ходит уверенной, стабильной походкой без антальгического элемента. Ось левой нижней конечности нейтральная. При дальнейшем исследовании обнаруживается болезненность в области медиальной и латеральной сторон суставной щели. Умеренная болезненность при пальпации надколенника. Амплитуда движений от 15° до 110° сгибания сопровождается ощущением дискомфорта в крайних положениях. Признаков нестабильности крестообразных и боковых связок нет. Периферических неврологических нарушений не выявлено, пульсация на периферических артериях отчетливая, признаков недостаточности венозного русла не выявлено.



Рис. 1. Пигментные отложения на склерах (слева) и ушном хряще (справа)

На рентгенограммах левого коленного сустава признаки деформирующего остеоартроза 3 ст. с износом медиальных отделов хряща и варусной деформацией оси левой нижней конечности (рис. 2).

Проба с окислением мочи на воздухе положительная (рис. 3)

Пациенту выполнено эндопротезирование левого коленного сустава (Nexgen LPS; Zimmer; Warsaw, Indiana). При осмотре сустава

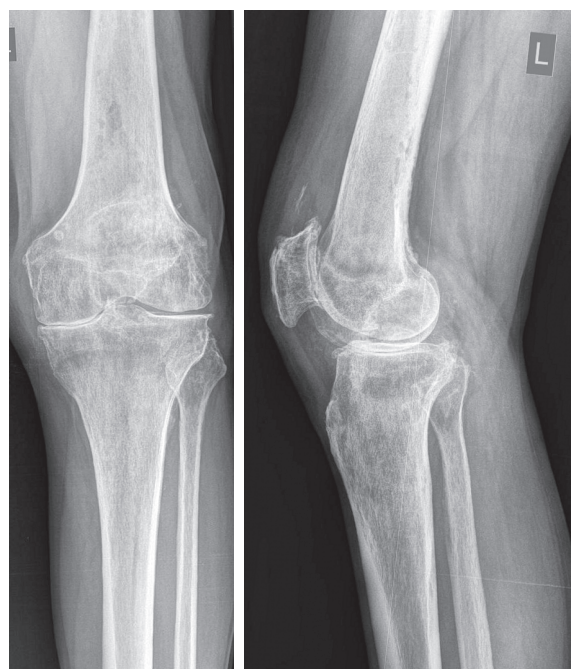


Рис. 2. Рентгенограмма левого коленного сустава в двух проекциях

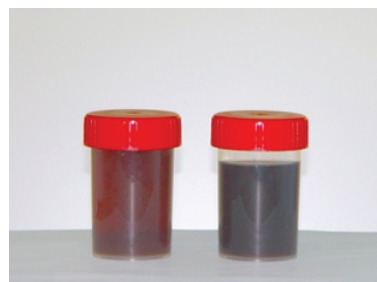


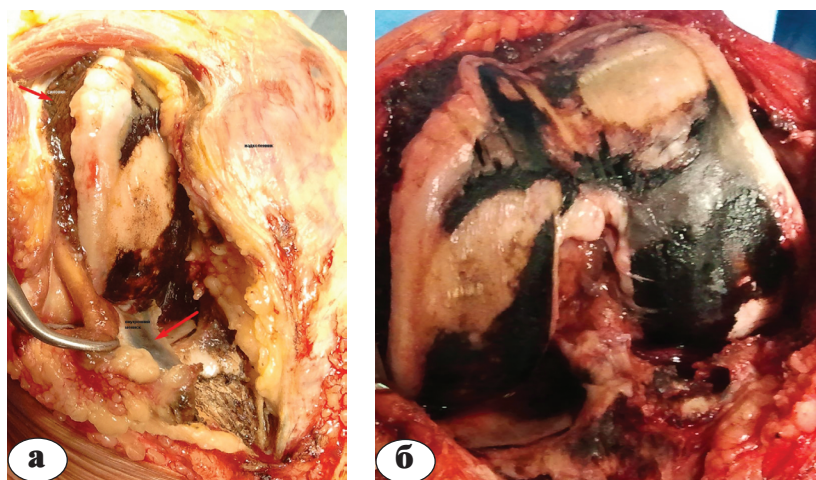
Рис. 3. Свежесобранная моча (слева) и через 24 часа (справа) с изменением цвета до черного

ва была обнаружена распространенная дегенерация хряща, особенно выраженная в медиальных отделах суставной поверхности бедра и большеберцовой кости. Отложения черного пигмента определялись в синовиальной оболочке, крестообразных связках, во всей толщине хряща, менисков и на субхондральной кости (рис. 4).

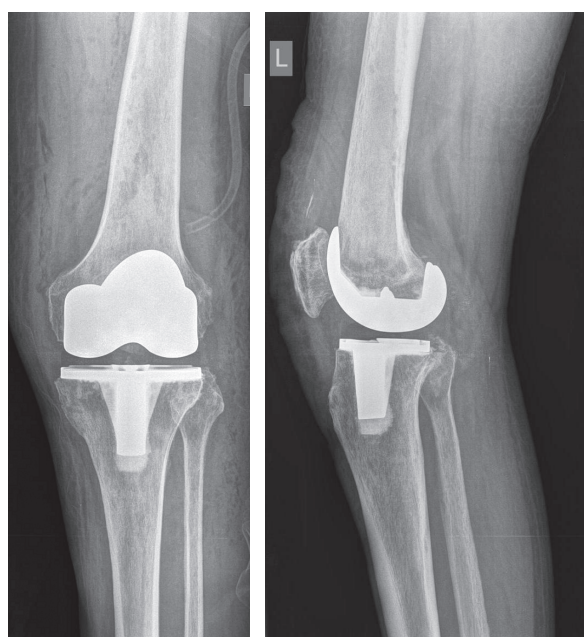
Форма менисков была сохранена, однако они имели ломкую консистенцию с потерей эластичности. Решение об использовании задне-стабилизированной модели эндопротеза было принято из-за импрегнации связочного аппарата пигментом (рис. 5).

При гистологическом исследовании микропрепаратов операционного материала суставного хряща и синовиальной оболочки обнаружены классические признаки охроноза, включая множественные очаги отложения пигмента, реактивные гигантские клетки и утолщенную синовиальную оболочку с признаками хронического воспаления (рис. 6–8).

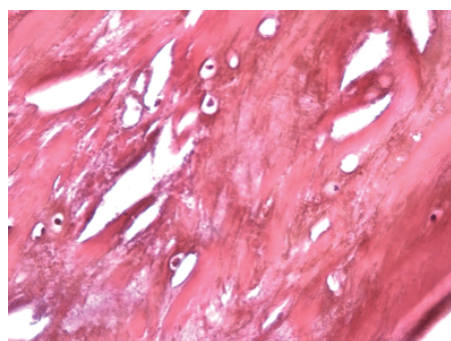
Послеоперационный период протекал без осложнений. На момент выписки амплитуда движений составляла от 0° полного разгибания до 105° сгибания. Пациент вернулся к полной активности через 1,5 месяца после операции, болевой синдром отсутствует; пациент удовлетворен результатом.



**Рис. 4.** Вид левого коленного сустава после артротомии: а – пигментация синовиальной оболочки и мениска с медиальной стороны; б – суставных поверхностей

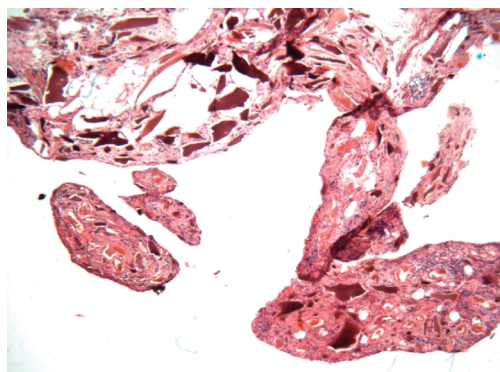


**Рис. 5.** Рентгенограмма левого коленного сустава в двух проекциях после операции

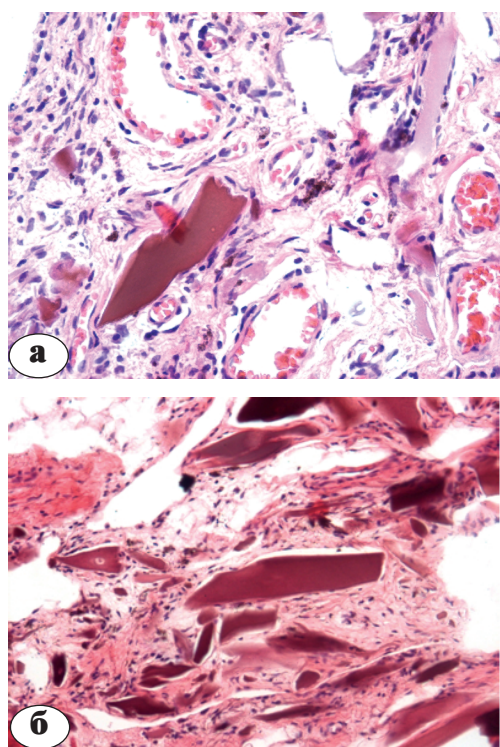


**Рис. 6.** Суставной хрящ с выраженными изменениями основного вещества и волокнистых структур, вдоль которых отмечаются отложения буро-коричневого пигмента, в этих участках хрящ зернистый, хондроциты с выраженными дистрофическими изменениями, определяются очаги кистозной дегенерации и очаги распада. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 400





**Рис. 7.** Синовиальная оболочка склерозирована, с грубыми сосочковыми разрастаниями. В строме ворсин и париетальной оболочки определяются множественные неправильной формы бесструктурные отложения буро-черного пигмента. Периваскулярно видны небольшие воспалительные инфильтраты — в области более выраженного склероза скопления лимфоцитов и плазматических клеток. Синовиоциты на поверхности синовиальной оболочки и ворсин были резко уплощены. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х32



**Рис. 8.** В синовии наблюдаются очаговые разрастания зрелой грануляционной ткани, где кроме глыбчатых депозитов пигмента видны и внутриклеточные накопления в виде черных гранул в цитоплазме макрофагов (а) ув. х 400; реакции на грубые глыбы пигмента на большем протяжении не было, в таких зонах они располагались беспорядочно, были окружены умеренно клеточной фиброзной тканью (б) ув. х 100. Окраска гематоксилином и эозином

Охронозный остеоартроз является скелетно-мышечным проявлением алкаптонурии, редкого заболевания вызываемого мутацией с потерей функции в третьей хромосоме, которая приводит к дефекту в ферменте гомогентизат-1,2-диоксигеназе [6]. Этот фермент отвечает за переработку гомогентизиновой кислоты, промежуточного продукта метаболизма аминокислот тирозина и фениланина. Дефицит функции фермента ведет к избыточному синтезу гомогентизиновой кислоты (ГТК) в тканях и крови. С годами накапливается полимер ГТК, вызывая темную пигментацию, встречающуюся у таких пациентов. Охроноз, или отложение этого пигмента, поражает весь организм и может вызывать сердечно-сосудистые, мочеполовые, зрительные и скелетно-мышечные осложнения [2, 4]. ГТК также экскретируется в больших количествах мочой и окисляется, окрашивая мочу в темный цвет, что является манифестирующим симптомом в детском возрасте. Кроме потемнения мочи, большинство симптомов алкаптонурии не проявляются до 4-й или 5-й декады жизни [4].

Алкаптонурия вызывает прогрессирующую охронозную артропатию крупных суставов (тазобедренных, коленных, плечевых, суставов позвоночника) [2, 9]. Однако также существуют сообщения о поражении ребер. Хотя остеоартроз в мелких суставах не развивается, хрящ в этих суставах также подвергается пигментации. Синтез накапливаемой ГТК, приводящей к ломкости суставного хряща и в конечном итоге его фрагментации, вызывает образование свободных тел и ведет к разрушению сустава [4]. Такая артропатия напоминает по течению остеоартроз с невыраженным воспалительным компонентом; свободные тела раздражают синовиальную оболочку, что приводит к ассоциированному воспалительному ответу. В обзоре литературы W. O'Brien с коллегами обнаружили, что после тазобедренного наиболее часто поражается коленный сустав [13]. Также в поражении вовлекаются межпозвоночные диски с пигментацией студенистого ядра, приводящей к дегенеративным изменениям [2]. Сухожилия и связки также постепенно окрашиваются из-за содержания в них коллагена. Как результат может возникать их воспаление, кальцификация и разрывы сухожилий [11].

Симптоматическое лечение в первую очередь направлено на охронозную артропатию [3, 11]. Успешно применяются упражнения и обезболивающая терапия, но это не замедляет дегенерации сустава [3]. Указывается на неэффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты [1]. В случаях тяжелого охронозного остеоартрита тотальное



замещение сустава является эффективным подходом для снижения боли и восстановления функции [8].

Таким образом, остеоартроз на фоне охроноза – очень редкое заболевание, при котором возможна ошибочная постановка диагноза у пациентов с болями в коленном суставе и рентгенологическими признаками сужения суставной щели. Раннее лечение охроноза может быть затруднено и ограничено выбором средств по купированию симптомов. В публикациях клинических случаев охронозного гонартроза, несмотря на относительно небольшое количество сообщений, так же как и в нашем случае, указывается на эффективность симптоматического лечения НПВП и отсутствие эффекта от применения эндопротезов синовиальной жидкости. Тяжелые случаи охронозных артритов требуют хирургического вмешательства. И хотя имеются сообщения об успешном лечении прогрессирующего охронозного артроза при помощи тотального эндопротезирования, малое количество наблюдений говорит о необходимости отслеживания отдаленных результатов у таких пациентов.

### Литература

1. Abimbola O., Hall G., Zuckerman J.D. Degenerative arthritis of the knee secondary to ochronosis. *Bull NYU Hosp. Jt. Dis.* 2011;69(4):331-334.
2. Albers S.E., Brozena S.J., Glass L.F., Fenske N.A. Alcaptonuria and ochronosis: case report and review. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(4):609-614.
3. Borman P., Bodur H., Ciliz D. Ochronotic arthropathy. *Rheumatol Int.* 2002;21(5):205-209.
4. Gaines J.J. Jr. The pathology of alcaptonuric ochronosis. *Hum. Pathol.* 1989; 20(1):40-46.
5. Farzannia A., Shokouhi G., Hadidchi S. Alcaptonuria and lumbar disc herniation. Report of three cases. *J. Neurosurg.* 2003; 98(1 Suppl):87-89.
6. Fernández-Cañón J.M., Granadino B., Beltrán-Valero de Bernabé D. et al. The molecular basis of alcaptonuria. *Nat Genet.* 1996;14(1):19-24.
7. Kefeli M., Tomak Y., Can B., Bariş S. Arthroplasty for the treatment of joint degeneration caused by ochronosis in two cases. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2008;42(2):139-144.
8. Kerimoglu S., Onder C., Aynaci O., Malkoc C.H. Hip arthroplasty for ochronosis. *Saudi Med. J.* 2005;26(11):1812-1814.
9. La Du B.N. Jr. Alcaptonuria and ochronotic arthritis. *Mol. Biol. Med.* 1991;8(1):31-38.
10. Laskar F.H., Sargison K.D. Ochronotic arthropathy. A review with four case reports. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1970;52(4):653-666.
11. Mannoni A., Selvi E., Lorenzini S. et al. Alcaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;33(4):239-248.
12. Nas K., Gür A., Akdeniz S. et al. Ochronosis: a case of severe ochronotic arthropathy. *Clin Rheumatol.* 2002; 21(2):170-172.
13. O'Brien W., La Du B.N., Bunim J.J. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Am. J. Med.* 1963;34:813-838.
14. Selvi E., Manganelli S., Mannoni A. et al. Chronic ochronotic arthritis: clinical, arthroscopic, and pathologic findings. *J. Rheumatol.* 2000;27(9):2272-2274.
15. Spencer J.M., Gibbons C.L., Sharp R.J. et al. Arthroplasty for ochronotic arthritis: no failure of 11 replacements in 3 patients followed 6-12 years. *Acta Orthop. Scand.* 2004;75(3):355-358.
16. Philippot R., Coste C., Lasseur E., Tramond P., Rollier J.C., Moyen B. Ochronosis or black cartilage disease. *Rev. Chir. Orthop.* 2008; 94(7):693-696.
17. Wauthy P., Seghers V., Mathonet P., Deuvaert F.E. Cardiac ochronosis: not so benign. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009;35(4):732-733.
18. Zatková A., de Bernabé D.B., Poláková H. et al. High frequency of alcaptonuria in Slovakia: evidence for the appearance of multiple mutations in HGO involving different mutational hotspots. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;67(5):1333-1339.
19. Zhao B.H., Chen B.C., Shao de C., Zhang Q. Osteoarthritis? Ochronotic arthritis! A case study and review of the literature. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2009;17(7):778-781.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Близнюков Вадим Владимирович – врач травматолог-ортопед отделения № 9

E-mail: info@niiito.org;

Коваленко Антон Николаевич – к.м.н. научный сотрудник научного отделения диагностики заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы

E-mail: tonnchik@ya.ru;

Румакин Василий Петрович - к.м.н. заведующий патологоанатомическим отделением

E-mail: v\_rumakin@mail.ru.

Рукопись поступила: 09.04 2013