

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-15>

## Клинический случай поздней диагностики охроноза

**В. Чупахина**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Т. Большакова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Е. Капустина**<sup>1, 2</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Т. Потупчик**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Л. Боева**<sup>1, 2</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Т. Пасечник**<sup>2</sup>,  
**И. Шилова**<sup>2</sup>,  
**Г. Булыгин**<sup>3</sup>,  
**А. Бударев**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup>Краевая клиническая больница, Красноярск

<sup>3</sup>Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

**E-mail:** potupchik\_tatyana@mail.ru

*Описан клинический случай охроноза у женщины 56 лет – редко встречающегося наследственного метаболического заболевания. Рассмотрены клинические проявления охроноза, методы его диагностики и особенности терапии.*

**Ключевые слова:** ревматические заболевания, охроноз, гомогентизиновая кислота, алкаптоурия, хондрокальциноз, нитизинон.

**Для цитирования:** Чупахина В., Большакова Т., Капустина Е. и др. Клинический случай поздней диагностики охроноза // Врач. – 2019; 30 (11): 67–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-15>

**О**хроноз – редко встречающееся наследственное метаболическое заболевание, связанное с нарушением обмена тирозина, характеризующееся снижением активности фермента гомогентизат-1,2-диоксигеназы, избыточным образованием гомогентизиновой кислоты и отложением в различных тканях охронотического (от греч. *ochros* – желтый) меланиноподобного пигмента (алкаптона), что придает тканям желто-коричневатый, серо-голубой, иногда даже черный цвет. Пигмент чаще откладывается в хрящах, а также в склере, в других соединительнотканых образованиях – коже, связках, сухожилиях, межпозвоковых дисках, клапанах сердца и др. [5, 6].

Самый ранний признак заболевания, проявляющийся в детском возрасте, – алкаптоурия (выделение гомогентизиновой кислоты с мочой); моча быстро темнеет при контакте с воздухом (образуется алкаптон) и оставляет пятна на пеленках и одежде. Иногда подобные пятна оставляет и пот. И только, как правило, на 4-м или 5-м десятилетии жизни появляются другие симптомы: сероватая пигментация ушных раковин, склер, желтовато-коричневая окраска кожи

лица, ладоней, подмышечных впадин. Однако наибольшее клиническое значение имеет поражение опорно-двигательного аппарата — позвоночника, периферических суставов. Отложение пигмента в межпозвоночном диске, хряще, связках вызывает прогрессирующее дегенеративное поражение поясничного и грудного отделов позвоночника — спондилез, вторичный остеоартроз крупных суставов (коленных, тазобедренных, плечевых). Чаще всего это приводит к значительному снижению качества жизни, инвалидизации, необходимости эндопротезирования суставов [1, 3, 4, 7–9, 15, 16]. Отложение пигмента в клапанах сердца сопровождается кальцификацией створок, фиброзного кольца аортального, митрального клапанов, восходящего отдела аорты [2, 11].

Охроноз встречается в 1 случае на 100 тыс. — 1 млн человек [10]. Гораздо чаще заболевание выявляется в Словакии и Доминиканской Республике (1:19 000) [13, 14, 18]. Описания заболевания у женщин немногочисленны [2, 3, 12, 16, 17]. Приводим клинический пример.

**Пациентка**, 56 лет, поступила в ревматологическое отделение с жалобами на боли механического характера преимущественно в поясничном и грудном отделах позвоночника, скованность в нем, ограничение движений, а также на боли механического ритма в коленных (КС) и тазобедренных суставах.

С 16 лет пациентка стала замечать потемнение мочи, но не придавала этому значения. В 35 лет изменилась окраска ушных раковин (голубого цвета). Постепенно заболевание прогрессировало: в возрасте около 40 лет присоединились боли в поясничном и грудном отделах позвоночника, боли в КС с периодическим их припуханием, позже — боли в тазобедренных суставах, ограничение движений в позвоночнике. В анализах крови и мочи изменений не было.

Лечилась у невролога и терапевта с диагнозом остеохондроза позвоночника, периодически принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), получала сеансы массажа позвоночника, что приносило некоторое улучшение. В течение последних 15 лет пациентка регулярно занималась лечебной физкультурой, многократно пользовалась санаторно-курортным лечением. Изменение окраски мочи и ушных раковин врачи объяснить не могли; 8 лет назад стала замечать снижение слуха.

При осмотре ушные раковины очень плотные, голубоватой окраски (рис. 1). Кожа в области надбровных дуг и век также голубого цвета, на склерах — коричневые пятна диаметром 2–3 мм (рис. 2). Шепотную речь слышит на расстоянии 2 м.

Отмечаются усиление грудного кифоза, выпрямление поясничного лордоза, напряжение прямых мышц спины, болезненность при пальпации паравертебральных точек в грудном и поясничном отделах позвоночника. Движения в этих отделах ограничены (симптом Томайера — 22 см, боковые наклоны туловища справа — 7 см, слева — 6 см, симптом Отта — 3 см). Симптомы Кушелевского отрицательные. Наблюдаются варусная деформация КС, болезненность при пальпации в области суставной щели правого КС, ограниченность его разгибания. Другие суставы не изменены.

На рентгенограмме КС — признаки остеоартроза: справа — II стадии, слева — III. Суставные поверхности конгруэнтны, суставная щель неравномерно сужена, преимущественно — в медиальных отделах. Определяются выраженный субхондральный склероз суставных поверхностей, участки кистовидной перестройки, краевые костные разрастания в области мыщелков бедренной и большеберцовой костей по медиальной и латеральной поверхностям. В левом КС — признаки хондрокальциноза (оссификация мениска). Изменения в тазобедренных суставах выражены меньше.

Рентгенологическое исследование позвоночника (рис. 3): определяется усиление грудного кифоза; межпозвоночные диски кальцинированы, высота их снижена; отмечается остеохондроз тел позвонков на границе с дисками; синдесмофиты в области передних, боковых углов тел в грудном и поясничном отделах позвоночника; илиосакральные сочленения не изменены.

При эхокардиографии выявлен кальциноз створок митрального и аортального клапанов, аортальный стеноз со средним градиентом давления 33 мм рт. ст.

В анализах крови, общем анализе мочи изменений не выявлено. С целью обнаружения алкаптонурии была проведена проба с добавлением к моче гидроксида натрия (щелочи). Через несколько минут моча стала сине-фиолетового цвета.



Рис. 1. Голубая окраска ушных раковин



Рис. 2. Отложение пигмента коричневого цвета в склерах

*Клинический диагноз: охроноз — спондилопатия грудного и поясничного отделов позвоночника; вторичный остеоартроз КС, слева — III стадии, справа — II; двусторонний коксартроз II стадии; умеренный аортальный стеноз.*

*Пациентке рекомендовано избегать употребления продуктов, содержащих тирозин и фенилаланин и, наоборот, показаны продукты с высоким содержанием витамина С; назначены НПВП, аскорбиновая кислота, витамин Е, лечебная физкультура, физиопроцедуры; рекомендовано протезирование левого КС.*

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует случай поздней диагностики охроноза — на 6-м десятке жизни, хотя уже в молодом возрасте у пациентки имелись характерные для данного заболевания внешние признаки — измененная окраска ушных раковин, отложение пигмента в склерах. В пользу данного заболевания свидетельствовали также указание на следы мочи темного цвета на белье и довольно рано появившиеся боли в крупных суставах и позвоночнике. На поздней стадии заболевания, когда пациентка поступила в отделение, выявлялись уже выраженные дегенеративные изменения в позвоночнике. От инволюционного спондилеза они отличались кальцификацией межпозвоночных дисков и склонностью к анкилозирования. Следует отметить, что довольно грубая оссификация передней продольной связки с наличием синдесмофитов в области 4 последовательно соединенных между собой позвонков грудного отдела позвоночника могла бы навести на мысль о диффузном идиопатическом гиперостозе скелета (болезнь Форестье), но отличительным признаком охроноза явилось поражение межпозвоночных дисков — кальцификация, склероз замыкательных пластинок, что нехарактерно для диффузного идиопатического гиперостоза. Отсутствие поражения илиосакральных сочленений позволило отвергнуть и диагноз анкилозирующего спондилита.

Клинические проявления и рентгенологические изменения в тазобедренных и в большей степени — в КС были расценены как вторичный, охронотический остеоартроз, хондрокальциноз. Кальциноз митрального и аортального клапанов с формированием аортального стеноза также может быть обусловлен отложением алкаптона в тканях клапанного аппарата,



**Рис. 3.** Рентгенограмма грудного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях; кальцификация и снижение высоты межпозвоночных дисков; синдесмофиты; обызвествление передней продольной связки; усиление грудного кифоза

а тугоухость — отложением пигмента в барабанной перепонке.

Положительная проба с ошелачиванием мочи подтвердила наличие в ней гомогентизиновой кислоты (алкаптонурию).

Эффективное патогенетическое лечение охроноза не разработано, поэтому по-прежнему рекомендуются немедикаментозные методы — коррекция диеты, физиопроцедуры, лечебная физкультура, а также назначение аскорбиновой кислоты в больших дозах (2–3 г/сут), витамина Е, НПВП. В литературе обсуждается возможная эффективность препарата нитизинона, одобренного FDA для лечения орфанного заболевания у детей — тирозинемии 1-го типа [17]. При прогрессировании вторичного остеоартроза приходится

прибегать к эндопротезированию суставов, в нашем случае — КС.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература/Reference

- Агзамов Д.С., Сайковский Р.С. Охроноз, его последствия и возможности хирургического лечения // Клиническая практика. — 2010; 1 (1): 21–4 [Arzamov, D.S., Sajkowski R.C. Kronos, its consequences and possibilities of surgical treatment // Clinical practice. — 2010; 1 (1): 21–4 (in Russ.)].
- Барсуков А.В., Багаева З.В., Свеклина Т.С. Аортальный стеноз алкаптонурического генеза // Кардиология. — 2010; 5: 92–5 [Barsukov A.V., Bagaeva Z.V., Svetlina T.S. Aortic stenosis alkaptonuria Genesis // Cardiology. — 2010; 5: 92–5 (in Russ.)].
- Башкова И.Б., Кичигин В.А., Бездюдная Н.В. и др. Охроноз: трудности постановки диагноза в практике врача-клинициста // Трудный пациент. — 2016; 10–11 (14): 40–5 [Bashkova I.B., Kichigin V.A., Bezdyudnaya N.V. et al. Ocherosis: difficulties of diagnosis in the practice of a Clinician // Difficult patient. — 2016; 10–11 (14): 40–5 (in Russ.)].
- Григоричева Л.Г., Золовкина А.Г., Супрун Е.А. и др. Алкаптонурический охроноз в практике травматолога-ортопеда (случай из практики) // Лечащий врач. — 2017; 7: 76–9 [Grigorieva L.G., Zolovkina A.G., Suprun E.A. et al. Alkaptonuria Kronos in the practice of the traumatologist-orthopedist (cases from practice) // Attending physician. — 2017; 7: 76–9 (in Russ.)].
- Ревматические болезни: руководство для врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука / М.: Медицина, 1997; 468–71 [Rvmaticheskie bolezni: rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. V.A. Nasonovoi, N.V. Bunchuka / M.: Meditsina, 1997; 468–71 (in Russ.)].
- Чепой В.М. Диагностика и лечение болезней суставов / М., 1990; 225–30 [Chepoi V.M. Diagnostika i lechenie boleznei sustavov / M., 1990; 225–30 (in Russ.)].
- Шаповалов В.М., Исмаилов Х.Г., Маздыков А.Ф. и др. Опыт тотального эндопротезирования при вторичном артрозе на почве алкаптонурического охроноза // Профилактика и клиническая медицина. — 2011; 3 (40): 230–3 [Shapovalov V.M., Ismailov H.G., Maslikov A.F. et al. Experience total government retirement in secondary osteoarthritis on the basis of leptomeninges // Preventive and clinical medicine. — 2011; 3 (40): 230–3 (in Russ.)].

8. Acar M., Erkocak O., Aydin B. et al. Patients with black hip and black knee due to ochronotic arthropathy: case report and review of literature // *Oman Med. J.* – 2013; 28 (6) :448–9. DOI: 10.5001/omj.2013.124.

9. Al-Mahfoudh R., Clark S., Buxton N. Alkaptonuria presenting with ochronotic spondyloarthropathy // *Br. J. Neurosurg.* – 2008; 22 (6): 805–7.

10. Aquaron R. Alkaptonuria: a very rare metabolic disorder // *Indian J. Biochem. Biophys.* – 2013; 50 (5): 339–44.

11. Butany J., Naseemuddin A., Moshkowitz Y. et al. Ochronosis and aortic valve stenosis // *J. Card. Surg.* – 2006; 21 (2): 182–4. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2006.00207.x.

12. Lange U., Müller-Ladner U., Dischereit G. Severe osteoarthritic manifestations of ochronosis // *Z. Rheumatol.* – 2014; 73 (5): 420–3.

13. Mistry J., Bukhari M., Taylor A. Alkaptonuria // *Rare Dis.* – 2013; 1: 274–5. DOI: 10.3928/01477447-20160503-03.

14. Nemethova M., Radvanszky J., Kadasi L. et al. Twelve novel HGD gene variants identified in 99 alkaptonuria patients: focus on ‘black bone disease’ in Italy // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2016; 24 (1): 66–72. DOI: 10.1038/ejhg.2015.60.

15. Ozmanevra R., Güran O, Karatosun V. et al. Total knee arthroplasty in ochronosis: case report and review of literature // *Oman Med. J.* – 2013; 28 (6): 448–9. DOI: 10.5606/ehc. 2013.36.

16. Patel V. Total knee arthroplasty in ochronosis // *Arthroplasty Today.* – 2015; 1 (3): 77–80. DOI: 10.1016/j.artd.2015.03.003.

17. Suwannarat P., O'brien K., Perry M. et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria // *Metabolism.* – 2005; 54 (6): 719–28.

18. Zatkova A. An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU) // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2011; 34 (6): 1127–36. DOI: 10.1007/s10545-011-9363-z.

---

## A CLINICAL CASE OF LATE DIAGNOSIS OF OCHRONOSIS

**V. Chupakhina**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **T. Bolshakova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **E. Kapustina**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences; **T. Potupchik**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **L. Boeva**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences; **T. Pasechnik**<sup>2</sup>; **I. Shilova**<sup>2</sup>; **G. Bulygin**<sup>3</sup>; **A. Budarev**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University;

<sup>2</sup>Territorial Clinical Hospital, Krasnoyarsk

<sup>3</sup>A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Territorial Clinical Oncology Dispensary

*The paper describes a clinical case of a 56-year-old woman with ochronosis, a rare inherited metabolic disease. It considers the clinical manifestations of ochronosis, methods for its diagnosis, and the features of treatment.*

**Key words:** rheumatic diseases, ochronosis, homogentisic acid, alkaptonuria, chondrocalcinosis, nitisinone.

**For citation:** Chupakhina V., Bolshakova T., Kapustina E. et al. A clinical case of late diagnosis of ochronosis // *Vrach.* – 2019; 30 (11): 67–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-15>