

Алкаптонурия

Алкаптонурия (алкаптон (гомогентизиновая кислота) + греч. *urōn* — моча) — редкое аутосомно-рецессивное нарушение обмена веществ, приводящее к накоплению гомогентизиновой кислоты в структуре коллагена. Мутации локализуются на длинном плече 3-й хромосомы, что сопровождается отсутствием клеточного фермента — оксидазы гомогентизиновой кислоты (гомогентизат-1,2-диоксигеназы), играющего ключевую роль в расщеплении аминокислот тирозина и фенилаланина. При этом обмен тирозина достигает лишь стадии гомогентизиновой кислоты, которая из-за врожденного недостатка фермента не подвергается дальнейшей трансформации и накапливается в коже, костях, хрящах, склере и других органах, а также выделяется с мочой. В результате окисления гомогентизиновая кислота превращается в меланиноподобный пигмент (ацетилбензохиноновая кислота). Аккумуляция кислоты и пигмента в хрящах и других соединительнотканых структурах определяет развитие симптомокомплекса: гомогентизиновая ацидурия, окрашивание в синевато-черный цвет соединительной ткани (охроноз) и артропатия крупных суставов, поражение позвоночника, режес клапанов сердца, почек, предстательной железы.

Известно 129 патогенных вариантов мутаций в гене гомогентизат-1,2-диоксигеназы (HGD), находящихся в разных аллельных комбинациях и распределенных по всей последовательности гена. Большинство патогенных вариантов относятся к миссенс, нонсенс, интронным мутациям, приводящим к аномалии сплайсинга сайта и к мутациям со сдвигом рамки. Пациенты с алкаптонурией часто являются сложными гетерозиготами по обнаруживаемым вариантам мутаций, но фенотип не зависит от варианта обнаруживаемой мутации. В большинстве этнических групп распространенность алкаптонурии составляет 1:100 000–250 000. В Словакии и Доминиканской Республике болезнь является гораздо более распространенной и оценивается в 1:19 000 человек. В литературе есть данные о 950 пациентах с верифицированной алкаптонурией, 30 из которых проживают на территории РФ. **В Российской Федерации заболевание отнесено к орфанным** (менее 10 на 100 000 населения), опубликованы единичные случаи наблюдения таких пациентов, но данных о распространенности алкаптонурии нет.

Диагноз алкаптонурии является **вероятным**, если у пациента обнаруживается триада симптомов: дегенеративный артрит, охронозная пигментация и потемнение мочи после подщелачивания. Подтверждается диагноз определением гомогентизиновой кислоты

в моче, но не в крови, где ее уровень может быть нормальным, так как у пациентов с алкаптонурией усилена экскреция гомогентизиновой кислоты.

Рентгенологически у больных охронозом 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.

При рентгенологическом исследовании позвоночника прежде всего обнаруживаются изменения в фиброзном кольце межпозвоночных дисков. 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.

Клинический случай

Пациент С., 15 лет, рост 170 см, вес 60 кг, ИМТ — 20,8. Место рождения — г. Волгоград.

Поступил с жалобами на постоянные, усиливающиеся при движении боли в правом коленном суставе, деформацию правой ноги, ограничение движений в правом коленном суставе.

Со слов матери, с детства отмечают периодическое, с частотой примерно 1 раз в неделю, окрашивание утренней мочи в черный цвет.

Боли в коленном суставе появились около 3 лет назад, постепенно прогрессировали, присоединилась деформация и ограничение движений. Получал консервативное лечение с временным эффектом.

Госпитализирован для эндопротезирования правого коленного сустава.

При осмотре правый коленный сустав увеличен в объеме, контуры сглажены, гипотрофия мышц правого бедра. Определяется варусная деформация коленного сустава 25 градусов. При пальпации — болезненность в проекции суставной щели. Движения в коленном суставе ограничены и болезненны в крайних точках амплитуды: сгибание в левом коленном суставе возможно до угла 90 градусов, разгибание до угла 150 градусов, в правом

коленном суставе сгибание до 90 градусов, разгибание до 120. Симптом баллотирования надколенника отрицательный с обеих сторон. Признаков нестабильности суставов во фронтальной и сагиттальной плоскостях не выявлено. Периферическое кровоснабжение и иннервация нижних конечностей не нарушены. Сила мышц нижних конечностей 5 баллов.

Грудной кифоз, шейный и поясничный лордоз сглажены. Пальпация остистых отростков и паравerteбральных точек умеренно болезненна во всех отделах позвоночника. Длинные мышцы спины напряжены в поясничном отделе. Амплитуда движений в шейном и поясничном отделах позвоночника снижена.

При осмотре в височном углу глаза на склерах обнаруживаются едва заметные темные пятна, со слов матери такие же, как у отца и бабушки. (Рис.1)



Рис.1 Отложение пигмента в области склер

На коже лба, спинки носа, вокруг глаз темные внутрикожные отложения пигмента серо-черного цвета. Ушные раковины в хрящевой части с голубым оттенком. С детства отмечает периодическое окрашивание утренней мочи в темный цвет. У отца пациента часто обнаруживается темная моча, однако он не обследован.

На цифровых рентгенограммах (рис. 2) данные за остеоартроз правого коленного сустава III ст. Суставные поверхности конгруэнтны, рентгеновская суставная щель неравномерно сужена, преимущественно в латеральных отделах. Определяется выраженный субхондральный склероз суставных поверхностей с наличием участков кистовидной перестройки. Отмечаются краевые костные разрастания в области полюсов надколенника, мыщелков бедренной и большеберцовой костей, больше выраженных по латеральной поверхности. Межмыщелковое возвышение большеберцовой кости уплощено. В параартикулярных мягких тканях области подколенной ямки визуализируются множественные тени разнокалиберных петрификатов, общими размерами до $3,8 \times 8,1$ см.



Рис. 2. Цифровые рентгенограммы правого коленного сустава в прямой (а) и боковой проекции (б) с использованием калибровочного объекта

Данные клинических исследований.

Биохимический анализ крови: общий белок — 75 г/л; мочевины — 3,9 ммоль/л; креатинин — 64 мкмоль/л; глюкоза — 5,0 ммоль/л; общий билирубин — 11,1 мкмоль/л; прямой билирубин — 2,0 мкмоль/л; непрямой билирубин — 9,1 мкмоль/л, АСТ — 34 Ед/л; АЛТ — 39 Ед/л; СРБ — 6,5 мг/л.

Общеклинический анализ крови: лейкоциты — $9,04 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты $4,37 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 138 г/л; гематокрит 39,1%; среднее количество гемоглобина в эритроците — 31,9 пг; тромбоциты — $351 \times 10^9/\text{л}$; СОЭ (по Вестернгрэну) 58 мм/ч; лейкоцитарная формула: эозинофилы — 1%; сегментоядерные нейтрофилы — 80%; лимфоциты — 16%; моноциты — 3%.

Общеклинический анализ мочи: цвет — светло-коричневый; прозрачность — слабомутная; удельный вес — 1025; pH 6,5; белок 0,03 г/л; глюкоза, кетоновые тела, уробилиноген, билирубин, нитриты — отрицательно, лейкоциты 4–5 в п/з; эритроциты 0–1 в п/з; плоский эпителий 1–2 в п/з; исследование гемостаза: протромбиновый тест по Квику — 90%; фибриноген — 4,4 г/л; АПТВ — 44,1 сек.

В общеклинических исследованиях крови и мочи отклонений от референсных диапазонов не выявлено. При отстаивании мочи на свету через 6 часов наблюдалось значительное потемнение (рис. 7), которое ускориалось при добавлении нескольких капель щелочи.



Исследование мочи на содержание гомогентизиновой кислоты позволило подтвердить диагноз алкаптонурии, так как концентрация составила 3362,7 мМ/моль CRE (нормальные значения менее 20 мМ/моль CRE).

Группа крови — АВ (IV); Rh-фактор — положительный.

19 октября 2023 г. выполнено тотальное цементное эндопротезирование правого коленного сустава. После артротомии выделилось незначительное количество (несколько миллилитров) светло-желтой, слегка мутной синовиальной жидкости, которая была направлена на цитологическое исследование.

Результат экспресс-исследования синовиальной жидкости: цвет — светло-желтая; прозрачность — слабомутная; вязкость — средняя; цитоз — 132 клетки в 1 мкл; микроскопическое исследование нативного препарата: эритроциты — 2–3 в поле зрения; лейкоциты — 0–1 в поле зрения.

Получено описание операционного материала (фрагмента кости и синовиальной ткани), направленного на гистологическое исследование. Фиксирующая жидкость в контейнере окрашена в иссиня-черный цвет. Хрящ хрупкий, ломается при механическом незначительном воздействии. Спил головки, представленный в левой части рисунка, с компонентами хряща и губчатой прилежащей кости также окрашен в практически черный цвет.

При исследовании микропрепаратов хрящевая ткань с отложениями пигмента от коричневого до черного цвета с перихондрокитарным и с диффузным распределением пигмента (коллаген в соединении с гомогентизиновой кислотой). Отмечается узурация поверхности хряща. Гиалиновый хрящ истончен. Хрящевая ткань суставной поверхности неравномерной толщины, с очагами разволокнения, фиброза и базофильной дегенерации и отложения пигмента от светло-коричневого до темно-коричневого цвета. На отдельных участках хрящ полностью отсутствует и замещен зрелой фиброзной тканью. Отмечается мультифокальная остеометаплазия фиброзной ткани и хряща. В прилежащей губчатой

кости умеренные явления пороза. Архитектура слоев хондроцитов нарушена. Костные балки неравномерной толщины. Костный мозг с частичным заместительным фиброзом и липоматозом.

На основании описанных выше клинических данных, результатов дополнительного обследования и гистологического исследования резецированной синовиальной оболочки и суставного хряща больному поставлен диагноз: вторичный гонартроз на почве алкаптонурического охроноза.

Послеоперационный период без осложнений. Проводилась комплексная реабилитация. Пациент выписан через 7 дней после оперативного вмешательства. К моменту выписки ходит с опорой на костыли, с дозированной нагрузкой на оперированную конечность. Отек в области оперативного вмешательства незначительный. Заживление раны идет первичным натяжением.

Обсуждение

Течение алкаптонурии прогредиентное, с постепенным нарастанием болей и нарушением подвижности суставов. Общее состояние удовлетворительное, однако прогрессирующее нарушение функции суставов превращает больного в инвалида.

При осмотре обращает на себя внимание серо-коричневая пигментация кожи лица, которая наиболее выражена на спинке носа, вокруг глаз и вокруг губ. Отмечается также темная окраска ушей и складок кожи на шее, животе, ладонях, под мышками и в других местах. Во всех областях, кроме пигментации, отмечается уплотнение кожи вследствие отложения кальция. Окраска кожи объясняется отложением охроотического пигмента в эпителии кожных сосудов, в потовых железах и в ретикуло-эндотелиальных клетках (макрофагах).

Еще раньше, чем на коже, может появиться очаговая пигментация глаз: склеры, зрачка, конъюнктивы. Особенно характерна пигментация склеры в виде темного треугольного очага в ее назальном или височном отделе. Иногда пигмент откладывается на склерах в виде темных точек. Из других внесуставных поражений следует отметить поражение сердечно-сосудистой системы. При охронозе может наблюдаться диффузная пигментация сердечных клапанов, эндокарда, интимы аорты и эндотелия кровеносных сосудов.

Рентгенография суставов обнаруживает характерные для охроотического артрита изменения. При поражении периферических суставов на рентгенографии — оссификация хрящей и мягких периартикулярных тканей и признаки деформирующего артроза в виде сужения суставных щелей, остеофитов, свободных инородных (остеохондральных) тел, чаще всего под надколенником или в области подколенной впадины. Наблюдается также

кальцификация близлежащих сухожилий. Клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса у больных отсутствуют.

Поражение позвоночника при алкаптонурии следует дифференцировать с болезнью Бехтерева и первичным деформирующим спондилозом. От болезни Бехтерева это заболевание отличается поражением преимущественно грудного и поясничного отделов позвоночника, при интактности шейного отдела, и поражением симфиза (в то время как для болезни Бехтерева характерно раннее поражение крестцово-подвздошного сочленения), изменением и кальцификацией межпозвонковых дисков, отсутствием воспалительных явлений. От деформирующего спондилоза заболевание отличается склонностью к анкилозирования позвоночника, кальцификацией межпозвонковых дисков, поражением симфиза.

Наиболее распространенными рекомендациями по лечению алкаптонурии являются диетические ограничения продуктов, содержащих тирозин (мясо, рыба и др.) и применение витамина С. Неизвестно, поможет ли диетическое ограничение с раннего возраста избежать или минимизировать более поздние осложнения, но такой подход представляется разумным. По данным литературы, применение аскорбиновой кислоты, низкопротеиновой диеты или физиотерапии не дает значимого эффекта в лечении и профилактике осложнений, снижая образование ацетилбензохиноновой кислоты, но не гомогентизиновой кислоты.

На настоящий момент, к сожалению, нет методов медикаментозного лечения алкаптонурии с доказанной эффективностью. Предложено лечение алкаптонурии с помощью нитизинона (Орфадина), который одобрен для лечения тирозинемии, также являющейся метаболическим расстройством. Экскреция гомогентизиновой кислоты с мочой при его применении заметно снижается, но долгосрочную эффективность и безопасность этого препарата еще предстоит установить. Также рассматривается возможность применения N-ацетилцистеина как вещества, влияющего на антиоксидантные биомолекулы.

Доступными методами лечения для больных алкаптонурией остаются симптоматические средства, лечебная физкультура, физические нагрузки и эндопротезирование крупных суставов, с целью уменьшения болевого синдрома. Результаты эндопротезирования крупных суставов у пациентов с алкаптонурическим охронозом сравнимы с результатами при остеоартрозах, не связанных с алкаптонурией.

