

Охроноз: трудности постановки диагноза в практике врача-клинициста

И.Б.Башкова^{1,2}, В.А.Кичигин¹,
Н.В.Безлюдная², Е.Г.Степанов², Д.В.Ковалев²,
А.С.Карпухин², А.Н.Тарасов²

¹Чувашский государственный университет
имени И.Н.Ульянова, Чебоксары

²Федеральный центр травматологии,
ортопедии и эндопротезирования Минздрава
России, Чебоксары

Приведен клинический случай охроноза, редкого метаболического заболевания с поражением позвоночника и крупных суставов, диагностированного у женщины 64 лет. Вследствие развития вторичного коксартроза и асептического некроза головок бедренных костей, пациентке последовательно выполнено эндопротезирование двух тазобедренных суставов с хорошим исходом. Приведенное клиническое наблюдение является демонстрацией поздней диагностики охроноза. В статье рассматриваются отличительные признаки заболевания, проводится дифференциальный диагноз с анкилозирующим спондилитом, который выставлялся пациентке ранее.

Ключевые слова: алкаптонурия, охроноз, вторичный остеоартроз, асептический некроз, эндопротезирование тазобедренного сустава, анкилозирующий спондилит.

Ochronosis: Difficulties in Diagnosing in Clinician's Practice

I. B. Bashkova^{1,2}, V. A. Kichigin¹, N. V. Bezludnaya²,
E. G. Stepanov², D. V. Kovalev², A. S. Karpuhin²,
A. N. Tarasov²

¹Chuvash State University, Cheboksary

²The Federal State Institution Federal Center
for Traumatology, Orthopedics & Endoprosthesis
Replacement, Cheboksary

A clinical case of ochronosis, the rare metabolic disease, with the spine and the large joints damage diagnosed in the 64-year-old woman is presented in the article. Due to the development of secondary coxarthrosis and avascular necrosis of the femoral heads, the patient underwent two consistent hip replacements, both with favorable outcome. The presented clinical observation is a demonstration of late diagnosis of ochronosis. The features of the disease, the differential diagnosis of ankylosing spondylitis, which the patient had been diagnosed with earlier, are reviewed in the article.

Keywords: alcaptonuria, ochronosis, secondary osteoarthritis, avascular necrosis, hip replacement, ankylosing spondylitis.

Введение

Охроноз – редко встречающееся метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающее вследствие мутации гена гомогентизат-1,2-диоксигеназы, локализованного на длинном плече 3 хромосомы [1], приводящей к снижению активности этого фермента и накоплению в организме промежуточного продукта метаболизма ароматических аминокислот – гомогентизиновой кислоты (ГТК). В обычных условиях ГТК превращается в малеилаетоуксусную кислоту, из которой в последующем образуются фумаровая и ацетоксусная кислоты.

Вследствие генетического дефекта, метаболические превращения ГТК замедляются, и накапливающаяся в избыточном количестве ГТК под действием полифенолоксидазы (тирозиныаза) превращается в охроногический меланиноподобный пигмент (алкаптон), структура которого до конца не выяснена. Первое проявление охроноза – алкаптонурия – темно-бурая моча, содержащая большое количество алкаптона. Недостаточное его выведение сопровождается отложением в хряще и других соединительнотканых образованиях (связки, сухожилия, кожа, склеры, клапаны сердца и др.), придавая им при микроскопическом исследовании желто-коричневатую окраску, что легло в основу термина «охроноз» (*ochronosis*; от греч. *ochros* – желтый и *nosos* – болезнь).

Самому раннему признаку заболевания – выделению у ребенка мочи, быстро темнеющей при контакте с воздухом и оставляющей пятна на пеленках и одежде, как правило, не придается должного значения. Клинические признаки заболевания обычно проявляются на четвертом десятилетии жизни поражением опорно-двигательного аппарата [2, 3]. Первоначально отложения пигмента выявляются в фиброзном кольце и студенистом ядре межпозвоночных дисков, затем происходит прогрессирующее дегенеративное поражение поясничного отдела позвоночника с последующим вовлечением грудного отдела – так называемый охроногический спондилез [3]. По мнению ряда авторов, охроногический спондилез клинически и рентгенологически напоминает анкилозирующий спондилит (АС) с анкилозированием поясничного и грудного отделов позвоночника и уменьшением роста [4, 5].

Возможно как изолированное поражение позвоночника, так и одновременное вовлечение крупных суставов [3]. Множественные депозиты ГТК после ее полимеризации и окисления, откладываясь в хрящевой ткани, приводят к потере эластичности и повышенной ломкости хряща, инициации и дальнейшему персистированию хронического воспаления суставов. Поражение коленных, тазобедренных, плечевых суставов (поражение последних встречается несколько реже по сравнению с вовлечением суставов нижних конечностей), так называемая охроногическая артропатия, неминуемо приводит к развитию в них тяжелых вторичных остеоартрозов (ОА), являющихся причиной инвалидизации пациентов и неизбежности в дальнейшем эндопротезирования (ЭП) крупных суставов [5–9]. Мелкие периферические суставы при этом заболевании, как правило, не поражаются.

Изменение цвета и эластичности ушных раковин, пигментация склер, изменение цвета кожи в области носогубных складок, подмышечных впадин, ладоней являются одними из признаков данного заболевания, имеющими важное диагностическое значение. Отложение полимеров ГТК в клапанах сердца, почках и предстательной железе [2] сопровождается

Рис. 1. Внешний вид пациентки

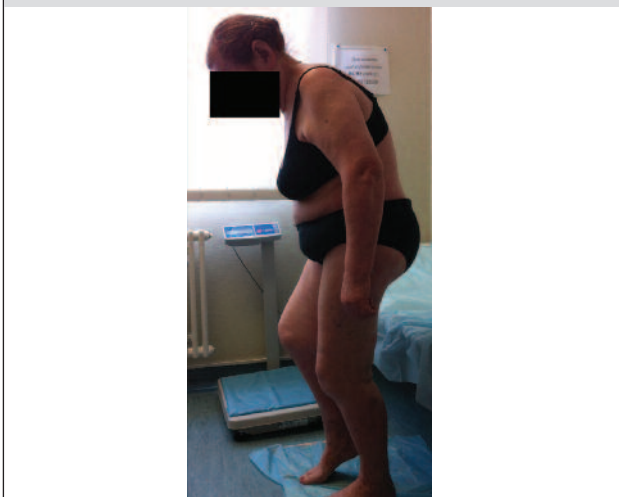
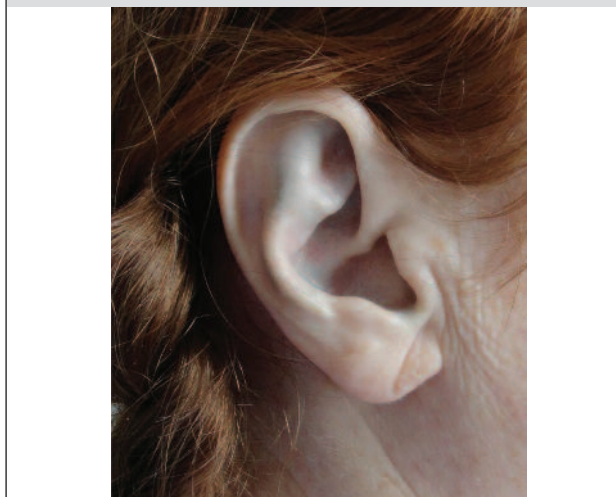


Рис. 2. Серо-голубое окрашивание кожи ушной раковины



кальцификацией створок, фиброзного кольца аортального (реже – митрального) клапана и восходящего отдела аорты [10, 11], развитием мочекаменной болезни и вторичного пиелонефрита, а у мужчин – калькулезного простатита [12].

Распространенность охроноза в популяции невелика и колеблется от 1 случая на 100 тыс до 1 случая на 1 млн человек [13]. Для охроноза не характерен сцепленный с полом тип наследования, при этом заболевание чаще выявляется у мужчин [5–9, 12, 14–16]. Описания же «женского» варианта охроноза крайне редки [11, 17–19]. Представляем собственное клиническое наблюдение охронотической спондило- и артропатии у женщины 64 лет.

Клинический случай. Пациентка А., 64 лет, с марта 2014 г. находится под наблюдением травматологов-ортопедов Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования (ФЦТОЭ), г. Чебоксары. В момент первой госпитализации в ФЦТОЭ предъявляла жалобы на постоянные ноющие боли в области тазобедренных суставов (больше справа), возникающие при небольшой физической нагрузке (в пределах самообслуживания), а также в ночное время при изменении положения тела. Кроме того, ее постоянно беспокоили тянуще-ноющие боли в поясничном и грудном отделах позвоночника, усилившиеся во второй половине дня и после физической нагрузки. В течение всего дня сохранялись тугоподвижность и чувство «окоченения» в позвоночнике с выраженным ограничением подвижности в нем.

Больной считает себя с 17-летнего возраста, когда впервые стала отмечать боли в нижней части спины, появлявшиеся после интенсивной физической нагрузки, без утренней скованности и эпизодов ночных болей. Терапевтом по месту жительства был выставлен диагноз «остеохондроза поясничного отдела позвоночника с люмбагией» и назначены внутримышечные инъекции нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП), что привело к полному купированию болей. Подобные эпизоды болей в нижней части спины повторились в возрасте 21 года и 25 лет и были спровоцированы родами.

После 25 лет боли внизу спины стали беспокоить чаще, с продолжительностью обострения до 2–3 недель. Возникновение болей пациентка связывала с физической нагрузкой, «к вечеру было трудно наклониться вперед», по ночам испытывала дискомфорт в нижней части спины, преимущественно в первую половину ночи. Лучше себя чувствовала в покое, чем при движении. Пациентка неоднократно обращалась к терапевту, неврологу по месту жи-

тельства, формулировка диагноза оставалась прежней, ее ругали за «симулянство», в период обострения назначались НПВП и проводились курсы физиопроцедур с временным положительным эффектом от лечения.

В возрасте 27 лет впервые появились боли в области правого тазобедренного сустава, которые носили механический характер. С интервалом в несколько лет в процесс вовлекались новые суставы: коленные (их асимметричное поражение – сначала левый, затем правый), левый тазобедренный, голеностопные, лучезапястные, в последние два года она отметила присоединение болей в плечевых суставах.

После 50 лет появились боли в грудном отделе позвоночника с усилением грудного кифоза. Стоит отметить также, что пациентка никогда не предъявляла жалобы на боли в шейном отделе позвоночника, что является характерной особенностью охроноза, в отличие от АС. Неоднократно определяемые острофазовые показатели всегда оставались в пределах референсных значений. До 2007 г. пациентка продолжала наблюдаться у врачей с диагнозами «остеохондроза поясничного отдела позвоночника с люмбаго-ишиалгией», «остеоартроза с преимущественным поражением суставов нижних конечностей».

Значительное усиление боли и скованности, выраженное ограничение движений в поясничном и грудном отделах позвоночника, нарастание интенсивности болей в суставах нижних конечностей, использование при ходьбе трости, ежедневная потребность в НПВП в максимальных суточных дозах заставили пациентку в возрасте 54 лет впервые самостоятельно обратиться к ревматологу.

Совокупность клинических проявлений заболевания, положительные позвоночные индексы (положительные пробы Шобера (+2 см), Томайера (+25 см), Форестея, уменьшение экскурсии грудной клетки до 2 см), обнаруженная на рентгенограмме поясничного и грудного отделов позвоночника оссификация боковых и передней связок позвоночника, неравномерное сужение суставной щели обоих крестцово-подвздошных сочленений (КПС) с неровностью суставных поверхностей на рентгенограмме костей таза послужили поводом для пересмотра диагноза в пользу АС. Было рекомендовано продолжить прием НПВП и к лечению подключить сульфасалазин в дозе 2 г/сут, спустя 6 мес. последний препарат был отменен в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии. Пациентка была вынуждена оставить работу (работала фармацевтом), и в 2007 г. была признана инвалидом II группы.

Рис. 3. Пигментные отложения на склерах



Рис. 4. Потемнение мочи (контейнер посередине) при стоянии на воздухе в течение 3 ч. Для сравнения – моча здорового человека (контейнер справа) после такой же экспозиции. Изменение окраски мочи пациентки при добавлении раствора щелочи (контейнер слева)



В последние годы значительно усилились боли в тазобедренных суставах, больше в правом, которые носили постоянный характер, при движениях в суставе интенсивность болей резко нарастала. Возросла потребность в суточной дозе НПВП (ежедневно одновременно принимала диклофенак 200 мг/сут и нимесулид 100 мг/сут). Больная была вынуждена при ходьбе использовать две трости, а в 2013 г. ввиду укорочения правой нижней конечности, стала передвигаться с опорой на два костыля.

Изменение характера болей в тазобедренных суставах и укорочение правой ноги заставили врачей заподозрить асептический некроз головки правой бедренной кости, который был подтвержден на обзорной рентгенограмме таза. В начале марта 2014 г. пациентка была госпитализирована в ФЦТОЭ (г. Чебоксары) для проведения ЭП правого тазобедренного сустава.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Пациентка повышенного питания (индекс массы тела составил 35,6 кг/м²). Пациентка передвигалась при помощи двух костылей из-за укорочения правой ноги с неполной опорой на подошву правой стопы (рис. 1). При осмотре определялась коричневатая пигментация кожи лица, особенно вокруг глаз, губ, спинки носа, темная окраска кожи в подмышечных и паховых областях. Было обращено внимание на серо-голубой цвет кожи внутри ушных раковин (рис. 2). Сама пациентка отметила, что на изменение цвета кожи ушных раковин по типу «бледных» следов бриллиантового зеленого указывали знакомые, когда ей было 35 лет. Тогда же на склерах появились не исчезающие темно-серые пятна (рис. 3).

При дальнейшем расспросе удалось выяснить, что бурый цвет мочи (цвета «настоящего чая») отмечался у пациентки еще с рождения и сохраняется таким по настоящее время, при стоянии на открытом воздухе моча достаточно быстро темнеет, при добавлении щелочи в лаборатории становится практически черной (рис. 4).

При оценке местного статуса выявлены усиление грудного кифоза, гипотрофия передней группы мышц правого бедра, умеренная болезненность при пальпации в области правого тазобедренного сустава,

Рис. 5. Обзорная рентгенограмма таза. Резкое сужение суставных щелей КПС с обеих сторон, суставные поверхности ровные. В правом тазобедренном суставе: резко сужена суставная щель, протрузия бедренной головки в вертлужную впадину, кистовидная перестройка, остеосклероз и деформация (уплощение и уменьшение в объеме) бедренной головки. В левом тазобедренном суставе: сужена суставная щель, субхондральный остеосклероз, остеофиты на краях суставной поверхности бедренной головки. Дегенеративные изменения в области симфиза в виде очагов склероза. Бахромчатый периостоз в области седалищных бугров с обеих сторон



ва, укорочение правой нижней конечности на 2 см, наблюдалась варусная деформация нижних конечностей. Активные и пассивные движения в правом тазобедренном суставе резко ограничены. Пальпаторно отмечалась болезненность обоих плечевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов.

При оценке подвижности позвоночника выявлено выраженное нарушение функции поясничного (положительный тест Шобера +1 см) и грудного (расстояние «затылок-стена» 10 см, уменьшение экскурсии грудной клетки до 1,5 см) отделов позвоночника, при этом ротация в шейном отделе позвоночника была сохранена и составила 60° с обеих сторон. Тесты Кушелевского, направленные на выявление болезненности в проекции КПС, были отрицательными. Со стороны внутренних органов при объективном осмотре патологии выявлено не было.

В общем и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи изменений обнаружено не было, за исключением незначительного повышения С-реактивного белка (СРБ) в крови до 8,7 мг/л. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по методу Вестергрена – 17 мм/ч. HLA B27 антиген методом полимеразной цепной реакции не выявлен. Качественный тест на алкаптонурию – положительный.

На обзорной рентгенограмме таза выявлены признаки двустороннего вторичного коксартроза, асептического некроза головки правой бедренной кости, дегенеративно-дистрофических изменений КПС (рис. 5). На рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях, определялись усиление грудного кифоза, сглаженность поясничного лордоза, кальцификация межпозвоночных дисков на всех уровнях с уменьшением их высоты, обызвествление передней продольной и боковых связок позвоночника (рис. 6).

В условиях ФЦТОЭ в марте 2014 г. выполнено ЭП правого тазобедренного сустава протезом Zimmer с одновременной реконструкцией биологической оси конечности. В интраоперационном поле визуально отмечалась полилокальная пигментация капсулы сустава, склерозированной головки бедренной кости и поверхности вертлужной впадины черного цвета максимальной площадью 1,2×1,6 см (рис. 7).

Дифференциально-диагностические признаки охронотической спондилопатии и АС		
Признак	Охронотическая спондилопатия	АС
Пол	Чаще мужчины	Чаще мужчины
Возраст в дебюте заболевания	30–50 лет	До 40 лет
Поражение позвоночника	Поясничный и грудной отделы позвоночника, поражение шейного отдела не описано, процесс распространяется «снизу вверх»	Все отделы позвоночника, процесс распространяется «снизу вверх»
Характер болей в спине	Механический	Воспалительный
Изменение осанки	Грудной кифоз, «проза просителя», уменьшение в росте	Грудной кифоз, «проза просителя», уменьшение в росте
Подвижность поясничного отдела позвоночника	Ограничение (невозможность полного разгибания и малая подвижность позвоночника при сгибании)	Ограничение (во всех плоскостях)
Экскурсия грудной клетки	Обычно в норме	Уменьшена
Подвижность шейного отдела позвоночника	Сохранена	Ограничена
Вовлечение периферических суставов	Преимущественное поражение крупных суставов (ОА), упорный реактивный синовит коленных суставов	Поражение как крупных, так и средних/мелких суставов по типу артрита, часто коксит
Наличие сакроилиита	Не характерно	Обязательный признак
Внескелетные проявления	Поражение кожи (пигментация), глаз (пигментация склер), клапанов сердца (кальцификация створок, фиброзного кольца клапанов вплоть до развития стеноза), предстательной железы (калькулезный простатит), почек (нефрокальциноз)	Поражение кожи (псориаз), глаз (передний увеит), аорты (аортит), проводящей системы сердца, почек (IgA-нефропатия), кишечника (воспалительные заболевания кишечника)
Рентгенографические признаки поражения КПС	Дегенеративно-дистрофические изменения (сужение суставной щели, иногда вплоть до полного сращения, суставные поверхности сочленяющихся костей ровные, четкие, остеосклероз)	Рентгенологические признаки сакроилиита (сужение суставной щели, нечеткость и неровность суставных поверхностей костей за счет эрозий, остеосклероз, частичный/полный анкилоз)
Рентгенографические признаки поражения поясничного и грудного отдела позвоночника	Кальцификация и уплощение межпозвонковых дисков на фоне относительно небольших остеофитов, оссификация боковых и передней продольной связки позвоночника, сращение тел позвонков	«Квадратизация» тел позвонков, синдесмофиты («бамбуковый» позвоночник), спондилодисцит (сужение одного или нескольких межпозвонковых дисков), исход которого кальцификация одного или нескольких межпозвонковых дисков
Острофазовые белки	Возможно незначительное повышение СОЭ и/или СРБ	В 50–70% случаев повышение уровня СОЭ и СРБ
HLA B27 антиген	Не обнаруживается	Обнаруживается
Определение ГТК и ее дериватов в моче	Определяется	Не определяется
Синовиальная жидкость	Невоспалительного характера (прозрачная, вязкая, в отличие от мочи не темнеет при подщелачивании, цитоз незначительный, преобладают мононуклеарные клетки). Особенность – нахождение мелких пигментированных фрагментов хряща, выявление фагоцитированных частиц в цитоплазме клеток	Воспалительного характера (полупрозрачная, муциновый сгусток рыхлый, низкой вязкости, в синовиоцитогамме преобладают полиморфно-ядерные нейтрофилы)
Эффект от приема НПВП	Часто удовлетворительный	Относительно хороший
Развитие асептического некроза	Возможно	Не характерно

Выявленные клинические (указание на выделение мочи, темнеющей на воздухе, наличие пигментации кожи ушных раковин и склер, прогрессирующее поражение позвоночника и суставов, положительный тест на алкаптонурию), рентгенологические (кальцификация межпозвонковых дисков поясничного и грудного отделов позвоночника) и интраоперационные изменения хрящевой и соединительной ткани послужили поводом для ревизии диагноза АС.

Пациентке был выставлен диагноз: Охроноз, эндогенный, с поражением поясничного, грудного отделов позвоночника, тазобедренных, коленных, плечевых суставов, КПС. Состояние после ЭП правого тазобедренного сустава от 06.03.2014 г.

Послеоперационный период протекал без осложнений, движения в правом тазобедренном суставе сохранялись в достаточном объеме: сгибание/разгибание – 90/0/5°, отведение/приведение – 30/0/5°, наружная/внутренняя ротация – 30/0/15°.

Спустя 22 мес после первой операции пациентке была проведена операция ЭП левого тазобедренного сустава в связи с развитием асептического некроза головки бедренной кости. Общее состояние больной в ближайшем периоде после ЭП двух тазобедренных суставов хорошее, на контрольных рентгенограммах состояние компонентов эндопротеза удовлетворительное, ортопедический статус допускает активные движения в обоих суставах.

ренных суставов хорошее, на контрольных рентгенограммах состояние компонентов эндопротеза удовлетворительное, ортопедический статус допускает активные движения в обоих суставах.

Обсуждение

Анализируя данный случай, подчеркиваем, что длительное время первым и единственным проявлением заболевания у пациентки было потемнение мочи, заметное уже с самого рождения. Обычно большинство симптомов охроноза не проявляется до 4-го или 5-го десятилетия жизни, тогда как в нашем случае поражение позвоночника клинически манифестировало в возрасте 17 лет, суставов нижних конечностей – в 27 лет, изменение цвета кожи ушных раковин и пигментация склер – в 35 лет.

Заболевание, как и в нашем случае, начинается с симптомов поражения поясничного отдела позвоночника с последующим вовлечением грудного отдела, при этом охронозу не свойственно поражение шейного отдела [2]. Боли, скованность и ограничение подвижности позвоночника объясняется дископатией с пролапсом межпозвонкового диска. Многочисленное поражение межпозвонковых дисков (вто-

Рис. 6. Рентгенограмма поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Кальцификация межпозвонковых дисков, сращение тел позвонков, обызвествление передней продольной связки позвоночника



ричный остеохондроз) приводит к сглаженности поясничного лордоза и усилению грудного кифоза, что сопровождается снижением роста (наша пациентка уменьшилась в росте на 7 см). Подобная осанка («поза просителя») может напоминать таковую при АС.

По мнению ряда авторов, при охронозе никогда не поражаются КПС [2, 3], другие авторы указывают на такую возможность [4, 5]. Изменения в КПС носят дегенеративно-дистрофический характер (сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, в редких случаях – синостоз). В описанном нами случае именно схожая рентгенологическая картина поражения нижних отделов позвоночника, напоминавшая «бамбуковую палку», и изменения в КПС послужили поводом для ошибочной диагностики АС.

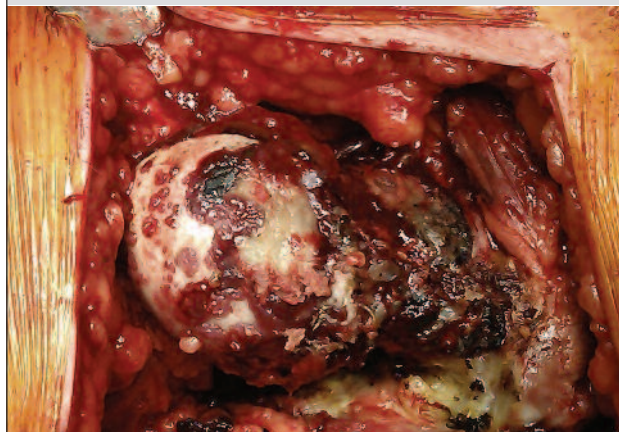
Основные дифференциально-диагностические признаки охронотической спондилопатии и АС представлены в таблице.

Вовлечение в процесс периферических суставов при охронозе наблюдается, как правило, на фоне уже имеющейся спондилопатии. Разница между появлением симптомов поражения позвоночника и периферических суставов у нашей пациентки составила 10 лет. Рентгенологическая картина поражения суставов характерна для ОА – это сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, краевые костные разрастания. Наибольшие изменения находят, как правило, в тазобедренных и коленных суставах. Нередко отмечается оссификация параартикулярных мягких тканей [2].

Особенностью нашего случая явилось развитие асептического некроза головок обеих бедренных костей. В отечественной литературе нами обнаружен только один случай развития асептического некроза головки бедренной кости у мужчины 51 года, страдающего охронозом [6]. Другими отличительными моментами нашего наблюдения были женский пол и клиническая манифестация поражения позвоночника в возрасте 17 лет.

Диагностические критерии охроноза не разработаны, однако выделен ряд специфических симпто-

Рис. 7. Интраоперационная картина правого тазобедренного сустава после выполнения артротомии



мов: 1) указание больного на потемнение мочи при стоянии ее на открытом воздухе; 2) появление характерной пигментации кожи лица, особенно в области глаз, спинки носа, ушных раковин, естественных складок кожи; 3) периодические боли и тугоподвижность в поясничном отделе позвоночника, крупных суставах; 4) упорный реактивный синовит коленного сустава; 5) выявление ГТК и ее дериватов в моче при лабораторном исследовании; 6) кальцификация межпозвонковых дисков; 7) обнаружение в синовиальной жидкости кристаллических масс темно-коричневого цвета; 8) гистологически выявляемые в биопсийном материале синовиальной оболочки полиморфные кристаллы и мало выраженные признаки воспаления [4, 6].

Использование специальной диеты с ограничением продуктов, содержащих в большом количестве ароматические аминокислоты, а также применение высоких доз аскорбиновой кислоты (до 3000 мг/сут) [20], витаминов группы В, в частности, фолиевой кислоты и цианокобаламина, являются лишь вспомогательными средствами, направленными на лечение алкаптонурии. К препаратам, которые ингибируют тирозиназу и снижают образование алкаптона, можно отнести нитизинон [3].

При длительно существующей охронотической артропатии, исходом которой является развитие и прогрессирование вторичного ОА, радикальным методом лечения становится ЭП крупных суставов. В ряде работ было показано, что результаты оперативного вмешательства сопоставимы с таковыми у пациентов с ОА, не страдающих охронозом [5, 8, 9, 16, 21, 22]. В нашем случае, результат ЭП обоих тазобедренных суставов можно признать удовлетворительным, проведенное оперативное вмешательство способствовало улучшению качества жизни, восстановлению способности к самообслуживанию.

Литература

1. Fernández-Cañón J.M., Granadino B., Beltrán-Valero de Bernabé D. et al. The molecular basis of alkaptonuria. *Nat Genet.* 1996; 14(1): 19–24.
2. Ревматические болезни: Рук-во для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997; 468–471. / *Revmaticheskie bolezni: Ruk-vo dlja vrachej* / Pod red. V.A. Nasonovoj, N.V. Bunchuka. M.: Medicina, 1997; 468–471. [In Russian]
3. Ревматические заболевания. В 3 т. ТII. Заболевания костей и суставов: (руководство) / Под ред. Джона Х. Клипелла, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 407–410. / *Revmaticheskie zabojevanija. V 3 t. TII. Zabojevanija kostej i sustavov: (rukovodstvo)* / Pod red. Dzhona H. Klipella, Dzhona H. Stouna, Lesli Dzh. Krofford, Pej-

- shens H. Uajt; per. s angl. pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj, Ju.A. Olijunina. M.: GJeOTAR-Media, 2012; 407–410 [In Russian]
4. Чепой В.М. Диагностика и лечение болезней суставов. М.: 1990; 225–230. / Chepoj V.M. Diagnostika i lechenie boleznej sustavov. M.: 1990; 225–230. [In Russian]
 5. Григоровский В.В., Бабко А.Н. Дифференциальная диагностика и лечение охронотической артропатии (описание клинического случая и современное состояние вопроса). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2006; 4: 42–48. / Grigorovskij V.V., Babko A.N. Differencial'naja diagnostika i lechenie ohronoticheskoj artropatii (opisanie klinicheskogo sluchaja i sovremennoe sostojanie voprosa). Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2006; 4: 42–48. [In Russian]
 6. Агзамов Д.С., Сайковский Р.С. Охроноз, его последствия и возможности хирургического лечения. Клиническая практика. 2010; 1: 21–24. / Agzamov D.S., Sajkovskij R.S. Ohronoz, ego posledstvija i vozmozhnosti hirurgicheskogo lechenija. Klinicheskaja praktika. 2010; 1: 21–24. [In Russian]
 7. Близнюков В.В., Коваленко А.Н., Румакин В.П. Вторичный деформирующий гонартроз на фоне охроноза (случай из клинической практики). Травматология и ортопедия. 2013; 2(68): 111–115. / Bliznjukov V.V., Kovalenko A.N., Rumakin V.P. Vtorichnyj deformirujushhij gonartroz na fone ohronoza (sluchaj iz klinicheskoy praktiki). Travmatologija i ortopedija. 2013; 2(68): 111–115. [In Russian]
 8. Шаповалов В.М., Исмаилов Х.Г., Маздыков А.Ф. и др. Опыт тотального эндопротезирования при вторичном артрозе на почве алкаптонурического охроноза. Восстановительная медицина. 2011; 3(40): 230–233. / Shapovalov V.M., Ismailov H.G., Mazdykov A.F. i dr. Opyt total'nogo jendoprotezirovanija pri vtorichnom artroze na pochve alkalptonuricheskogo ohronoza. Vosstanovitel'naja medicina. 2011; 3(40): 230–233. [In Russian]
 9. Маланин Д.А., Сучилин И.А., Снигур Г.Л., Горчаков К.Н. Охронотическая артропатия: клиническое наблюдение. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2011; 4: 53–56. / Malanin D.A., Suchilin I.A., Snigur G.L., Gorchakov K.N. Ohronoticheskaja artropatija: klinicheskoe nabljudenie. Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011; 4: 53–56. [In Russian]
 10. Butany J.W., Naseemuddin A., Moshkowitz Y., Nair V. Ochronosis and aortic valve stenosis. J Card Surg. 2006; 21(2): 182–184.
 11. Барсуков А.В., Багаева З.В., Свеклина Т.С. Аортальный стеноз алкаптонурического генеза. Кардиология. 2010; 5: 92–95. / Barsukov A.V., Bagaeva Z.V., Sveklina T.S. Aortal'nyj stenoz alkalptonuricheskogo geneza. Kardiologija. 2010; 5: 92–95. [In Russian]
 12. Кузин А.В. Алкаптонурия в практике интерниста. Consilium medicum. 2007; 7: 5–6. / Kuzin A.V. Alkaptonurija v praktike internista. Consilium medicum. 2007; 7: 5–6. [In Russian]
 13. Aquaron R. Alkaptonuria: a very rare metabolic disorder. Indian J Biochem Biophys. 2013; 50(5): 339–44.
 14. Герасименко М.А., Пашкевич Л.А., Мохаммади М.Т. и др. Клинический случай артроскопической диагностики охронозной артропатии коленных суставов. Медицинский журнал. 2013; 1(43): 135–138. / Gerasimenko M.A., Pashkevich L.A., Mohammadi M.T. i dr. Klinicheskij sluchaj artroskopicheskoj diagnostiki ohronoznoj artropatii kolennyh sustavov. Medicinskij zhurnal. 2013; 1(43): 135–138. [In Russian]
 15. Ventura-Rios L., Hernández-Díaz C., Gutiérrez-Pérez L. et al. Ochronotic arthropathy as a paradigm of metabolically induced degenerative joint disease. A case-based review. Clin Rheumatol. 2014; 33(3): 1389–1395.
 16. Ozmanevra R., GYran O., Karatosun V., GYnal I. Total knee arthroplasty in ochronosis: a case report and critical review of the literature. Eklem Hastalik Cerrahisi. 2013; 24(3): 169–72.
 17. Lange U., Müller-Ladner U., Dischereit G. Severe osteoarthritic manifestations of ochronosis. Z Rheumatol. 2014; 73(5): 420–423.
 18. Acar M.A., Erkocak O.F., Aydin B.K. 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): 448–449.
 19. Al-Mahfoudh R., Clark S., Buxton N. Alkaptonuria presenting with ochronotic spondyloarthropathy. Br J Neurosurg. 2008; 22(6): 805–807.
 20. Сигидин Я.А., Муравьев Ю.В., Мылов Н.М. Лечение охроноза большими дозами аскорбиновой кислоты. Терапевтический архив. 1984. Т. LVI (56); 11: 82–83. / Sigidin Ja.A., Murav'ev Ju.V., Mylov N.M. Lechenie ohronoza bol'shimi dozami askorbinovoj kisloty. Terapevticheskij arhiv. 1984. T. LVI (56); 11: 82–83. [In Russian]
 21. 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.
 22. Gil J.A., Wawrzynski J., Waryasz G.R. Orthopedic manifestations of ochronosis: pathophysiology, presentation, diagnosis, and management. Am J Med. 2016; 129(5): 536.e1–6.

Сведения об авторах:

- Башкова Инна Борисовна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары
- Кичигин Вадим Александрович** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары
- Безлюдная Наталия Валерьевна** – врач-терапевт ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ, Чебоксары
- Степанов Евгений Геннадьевич** – врач-травматолог-ортопед ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ, Чебоксары
- Ковалев Дмитрий Васильевич** – заведующий травматолого-ортопедическим отделением №1 ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ, Чебоксары
- Карпухин Алексей Сергеевич** – заведующий травматолого-ортопедическим отделением №2 ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ, Чебоксары
- Тарасов Алексей Николаевич** – заведующий приемным отделением ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ, Чебоксары