

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРТРОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОХРОНОЗНОЙ АРТРОПАТИИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,

УЗ «6-я городская клиническая больница г. Минска»²,

ГУ «РНПЦ травматологии и ортопедии»³

г. Минск, Республика Беларусь

В статье описан редкий случай артроскопической диагностики охронозной артропатии коленных суставов, подтвержденной клиническими данными. Насколько нам известно, это первый описанный случай данного заболевания в Республике Беларусь.

Ключевые слова: охроноз, артропатия, артроскопия.

M. A. Gerasimenko, L. A. Pashkevich, M. T. Mohammadi, E. V. Zhuk, S. I. Tratsiak

ARTHROSCOPIC DIAGNOSTIC OHRONOZNOJ CLINICAL CASE OF KNEE ARTHROPATHY

A rare case of ochronotic arthropathy arthroscopically diagnosed and confirmed by clinical history is reported in this communication. To our knowledge this is the first ever case of this entity being reported in Belarus.

Key words: ochronosis, arthropathy, arthroscopy.

Охроноз – синдром, вызванный накоплением гомогентизиновой кислоты в соединительной ткани [2]. Это явление было впервые описано Рудольфом Вирховым в 1865 году. Название синдрому было дано на основании наличия желтоватой (охра-подобной) окраски тканей, наблюдаемой при их микроскопическом исследовании. Макроскопически же пораженные ткани имеют либо темно-коричневый, либо голубовато-серый оттенок, что объясняется оптическим эффектом, описанным Тиндалем (преломление и рассеяние света при прохождении светового пучка через оптически неоднородную среду). Охроноз чаще всего ассоциируется с алкаптонурией, но может быть связан и с экзогенным поступлением фенольных комплексов, таких как гидрохинон, фенол, мепакрин (приобретенный охроноз не поражает локомоторный аппарат и обычно исчезает вследствие упряднения вызвавшего его вещества).

Алкаптонурия – это редкое заболевание, обусловленное аутосомно-рецессивно наследуемым дефицитом оксидазы гомогентизиновой кислоты, приводящим к накоплению этой кислоты (промежуточного продукта

метаболизма аминокислот тирозина и фенилаланина) в соединительной ткани (встречается с частотой, по данным различных авторов, от 1 до 100 случаев на 10 млн. человек[1]). В результате развиваются изменения окраски кожи от темно-коричневой до синевато-серой. Наиболее часто в процесс вовлекаются ушные раковины, кончик носа, склера, тыльная поверхность кистей, ногтевые пластинки пальцев рук и тимпанические мембраны; менее часто – центральная часть лица, подмышечные области, гениталии. Физическое и умственное развитие больных не страдает. Гомогентизиновая кислота также откладывается в костях и суставных хрящах, вызывая охронозные артропатии, которые в дальнейшем трансформируются в преждевременные дегенеративные артриты. Течение охроноза сопровождается прогрессирующей диспигментацией и дегенерацией суставов. На сегодняшний день не существует специфического лечения данного заболевания, рекомендации носят преимущественно превентивный характер – диеты с низким содержанием тирозина, назначение больным аскорбиновой кислоты в дозах 0,5-1 г в сутки (удаётся добиться

□ Случай из практики

некоторого уменьшения экскреции гомогентизиновой кислоты), симптоматическая терапия. Обезболивающие препараты, лечебная физкультура, физиотерапия облегчают течение заболевания, однако не замедляют его развитие. При наличии тяжелой артропатии показано эндопротезирование суставов – результаты вмешательств сопоставимы с таковыми у пациентов, не страдающих алкаптонурией [4].

Алкаптонурия, охроноз, алкаптонурические (охрозные) артропатии – это три эволютивные стадии одного и того же метаболического заболевания. Такая эволюция не обязательна. Прохождение через все три стадии происходит обычно в течение нескольких десятилетий.

Алкаптонурия появляется сразу после рождения, с первых же дней и определяется как патологическая экскреция гомогентизиновой кислоты в мочу. Аномалийная окраска мочи – единственное проявление болезни (в детском периоде), которая иногда наблюдается, но не объясняется, или же проходит незамеченной в семье. Моча, оставленная на воздухе (в сосуде) окисляется и темнеет, становится темно-коричневой или черной. Эта окраска появляется за несколько минут и происходит тем быстрее, чем выше концентрация гомогентизиновой кислоты. Это окисление и полимеризация происходят путем трансформации мочевины в аммиак. Иногда болезнь обнаруживается родителями, которые замечают на белье пятна бледно-розового или темно-красного цвета. У взрослых алкаптонурия детерминирует выделение пота темного цвета, пачкающего одежду. Ушная сера также может быть темно-синего, почти черного цвета.

Охроноз проявляется обыкновенно между 30 и 40 годами, иногда позже и, как правило, акцентируется с возрастом. В основе патогенеза заболевания лежит полимеризация депонированной гомогентизиновой кислоты, что приводит к изменению окраски, дегенерации, ослаблению соединительной ткани, в конечном счете проявляется ее хроническим воспалением и повреждением. Отложение пигмента диффузное, но наблюдается обычно на глазах, ушах, коже, на уровне суставов, кардиоваскулярного аппарата, а также на уровне генитальных органов. Появление пигментных отложений следует почти постоянному порядку. Вначале охроноз поражает глаза. Межпальпебральная склера, по одну и другую сторону ириса, как в височной, так и в носовой зоне, является местоположением круглых или овальных пятен, слегка выпуклых, бурого цвета. Эти пятна лишь в исключительных случаях шире роговицы, так что они не нарушают зрение. Размеры и интенсивность этих пигментных отложений варьируют от одного больного к другому. Пигментное отложение на уровне ушей появляется несколько позже, чем глазное. Отложение охрового пигмента в межклеточном веществе хряща, а также и в некоторых хрящевых клетках ушной раковины, придает уху иногда фарфоровый вид, а иногда детерминирует появление темно-синих пластин. У некоторых больных барабанная перепонка может иметь синий цвет. Канва уха окрашена сильнее, чем остальная часть раковины. Кожное поражение происходит реже и позже. Бурые или желтоватые пластины, без точного контура, наблюдаются часто на лице, кистях, руках, на ногтях больших пальцев рук, подмышкой, в генитальной области. Отложение пигмента в пото-

вых и сальных железах объясняет его предпочтительную локализацию, а также и вариацию от темно-коричневого до синего. Если отложение пигмента на уровне глаз, ушей, кожи не причиняет пациентам дискомфорта, то отложения на уровне кардиоваскулярного, мочеполового аппарата детерминируют различные симптомы, из-за чего считаются истинными осложнениями болезни.

Охронозная артропатия – сравнительно позднее, однако наиболее инвалидизирующее осложнение алкаптонурии. Она появляется обычно между 30 и 60 годами. Охронозная артропатия (алкаптонурический ревматизм) захватывает элективно и, как правило, в хронологическом порядке позвоночник, коленные, плечевые и тазобедренные суставы. В начальных фазах больные жалуются на болезненное стеснение движений, ассоциированное с одревенелостью крестцово-поясничного отдела позвоночника, которое постепенно углубляется. Прогрессивный и восходящий характер вертебрально-суставной ригидности, а также инфильтрация пигментом волокнисто-хрящевых образований позвоночника детерминирует поясничный кифоз, который поражает впоследствии и торакальный сегмент. Дископатия, которая возникает в результате отложения охрового пигмента, детерминирует вначале острые симптомы дискального характера, в том числе: острый люмбаго, острый вертебральный ишиас, реже цервикальная медуллярная компрессия. В дальнейшем, из-за разрушения межпозвонковых дисков и поражения паравертебральных связок, происходит сокращение высоты позвоночника до 10 см или даже неполный вертебральный блок. Депозиты полимеров гомогентизиновой кислоты ведут к снижению эластичности суставных хрящей, их растрескиванию, изъязвлению, фрагментации, наличию в полостях крупных суставов свободных хрящевых и костно-хрящевых тел (вторичный остеохондроматоз), усугубляющих течение дегенеративного артрита. Выраженное отложение пигмента в связках и сухожилиях (что обусловлено высоким содержанием коллагеновых волокон в этих структурах) ведет к их хроническому воспалению, кальцификации, повреждениям и разрывам [3].

Клинический случай. Пациент К., 56 лет, нормально-го телосложения, поступил в плановом порядке с диагнозом: «Деформирующий артроз правого коленного сустава 2 ст., застарелое повреждение внутреннего мениска правого коленного сустава» для проведения лечебно-диагностической артроскопии.

Жалобы на боли в обоих коленных суставах, больше справа, беспокоящие около 5 лет, в последние 1,5 года носящие почти постоянный характер, усиливающиеся при ходьбе по лестнице, при ношении тяжестей. Наличие ночных болей, болей в покое не отмечает.

В анамнезе – множественные травмы коленных суставов, на которые не обращал особого внимания. Локальный статус: анатомические контуры правого коленного сустава правильные, припухлость и отёк мягких тканей незначительные, отмечается щадящая хромота, боли при движениях без чёткой локализации, больше при полном сгибании в суставе (130 гр.), полное разгибание безболезненно, симптом Байкова сомнительный, симптомы нестабильности сустава отрицательны, ангионеврологических расстройств нет.

Пациент за медицинской помощью по поводу болей в коленном суставе ранее не обращался, лечился самостоятельно приемом нестероидных противовоспалительных средств, значительного улучшения не отмечал.

На рентгенограммах обоих коленных суставов (рис.1-2) выявлены признаки остеоартроза: сужение суставной щели (больше – правого коленного сустава), единичные остеофиты, а также мелкие свободные костно-хрящевые тела, оссификаты в проекции собственной связки надколенника.

При артроскопическом исследовании выявлено: коричнево-черная окраска суставного хряща, субхондральной кости, множественная полилопастная хондромалиция до 3-4 ст., транхондральные, субхондральные переломы, свободные хрящевые и костно-хрящевые тела размером до 0,5*0,5*0,5 см в полости сустава, разволокнение краев обоих менисков (полных разрывов не выявлено), признаки дегенеративных повреждений крестообразных связок (рис. 3). Пациенту была проведена шейверная хондропластика, резекция разволокненных фрагментов менисков, обильный лаваж, дебридмент полости сустава.

При гистологическом исследовании биопсийного материала выявлены следующие изменения. Интимальный слой синовиальной оболочки покрыт 1-2 слоями мелких синовиоцитов. В субинтимальном отделе стромы отмечается множество очагов хондрогенеза разной стадии формирования. В отдельных очагах хондральной ткани отмечаются выраженные дистрофические и некробиотические изменения. Дистрофические изменения проявляются значительным отложением пигмента желто-коричневого цвета в межклеточном матриксе хряща с формированием множества щелей и трещин и нарушением его целостности. Некробиотические изменения во вновь образованной хрящевой ткани в синовиальной оболочке характеризуются уменьшением целлюлярности и ядерным пикнозом хондроцитов. Отмечается лакунарная резорбция остеокластоподобными гигантскими многоядерными клетками или же секвестрация данных хрящевых участков с образованием фиброзной капсулы вокруг них. В строме диффузно и особенно вокруг секвестрированных отломков хрящей обнаруживаются макрофагальный и гигантоклеточный инфильтрат. В цитоплазме указанных клеточных элементов также определяется большое количество данного пигмента. Гиалиновый хрящ в более молодых хондроматозных очагах в синовиальной оболочке имеет повышенную целлюлярность и менее выраженное отложение описанного пигмента. В хондральной ткани пигмент наблюдается как в межклеточном матриксе, так и в цитоплазме хондроцитов. Однако, концентрация данного пигмента в более зрелых хрящевых фрагментах выявляется больше в межклеточном

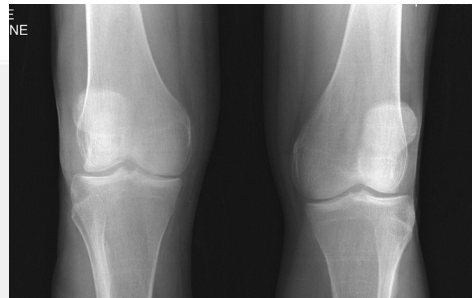


Рис. 1. Рентгенограмма обоих коленных суставов, прямая проекция.



Рис. 2. Рентгенограмма обоих коленных суставов, боковая проекция.

живается желто-коричневый пигмент. Данный очаг с метапластичны мхондроматозом, субхондральной костью, и центрально расположенным красным костным мозгом формирует примитивный комплекс костно-хрящевой ткани, подобный эпифизу трубчатых костей в миниатюре (рис. 4, А).

В поверхностном суставном гиалиновом хряще выявляется выраженное клеточное и интерстициальное отложение желто-коричневого пигмента. Микроскопически отложение пигмента в хряще настолько выражено, что он приобретает желтый с коричневым оттенком цвет. В суставном хряще отмечаются признаки ломкости и хрупкости гиалинового матрикса с формированием многочисленных глубоких трещин и щелей, расположенных перпендикулярно к поверхности субхондральной пластинки. Указанные трещины поверхностного хряща в отличие от таковых при деформирующем остеоартрозе или травматических повреждений, которые начинаются из поверхностного слоя и распространяются в глубь, они (данные трещины) формируются в глубоких слоях со стороны субхондральной костной

матриксе, а в незрелых – в цитоплазме. В изученном гистологическом материале синовиальной оболочки определяется крупный очаг хондрогенеза, по периферии которого соединительная ткань уплотняется, и формирует некую отграничивающую фиброзную капсулу, напоминающую надхрящницу. Внутри данного очага отмечаются энхондральный остеогенез и рыхлая васкуляризованная ретикулярная ткань, содержащая гематогенные клетки. По своей структуре, вновь образованная кость напоминает субхондральную костную пластинку, а ретикулярная ткань – матрикс межклеточной костной миелоидной ткани. В данной ретикулярной ткани отмечаются мононуклеары, макрофаги, и гигантские многоядерные клетки типа остеокластов. В цитоплазме вышеуказанных гематогенных клеток также обнару-

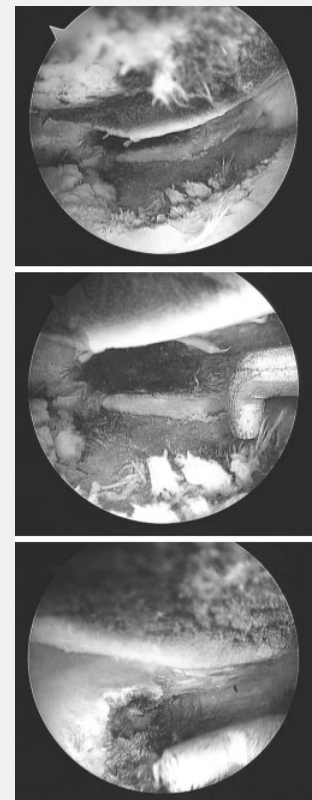


Рис. 3. Артроскопическая картина охронозной артропатии.

□ Случай из практики

пластинки и расширяются по направлению к поверхности или же образуются в толще хряща. Щели и трещины имеют разную длину и ширину, все они расположены перпендикулярно к поверхности хряща. Сами хондроциты мелкие и пикнотично измененные. Распределение клеток не равномерное. Сформированные хондроцитами изогенные группы немногочисленные и мелкие и в основном состоят из двух клеток. Имеются участки с потерей хондроцитов.

В волокнистом хряще мениска (рис. 4, Б) отмечаются выраженные дистрофические изменения в виде пигментации, разрыхления, разволокнения и фрагментации стромы. В межзубчатом матриксе мениска выявляются выраженное неравномерное отложение описанного выше желто-коричневого пигмента. В мениске отмечаются неоднородное окрашивание, неровномерное распределение клеточных элементов, микрокисты, трещины, наличие единичных изогенных групп пролиферации хондроцитов и очаги хондроматоза с формированием структур по типу гиалинового хряща среди волокнистого. Вновь образованный гиалиновый хрящ имеет разную клеточную плотность и степень зрелости. Отложение указанного пигмента в этих очагах менее выраженное, чем в самом волокнистом хряще мениска (рис. 4, В). При окраске по Ван-Гизону выявляется умеренный диффузный фиброз синовиальной оболочки и волокнистого хряща мениска. При окрашивании по методам Перлса и Косса не выявляются гемосидериновые пигменты и кальцификаты. Применение окраски толуидиновым синим показывает наличие множественных хондроматозных очагов гиалинового строения в синовиальной оболочке и в волокнистом хряще мениска. Последние в зависимости от зрелости и давности формирования хряща и степени отложения пигмента приобретают окраску от фиолетового до темно-синего цвета.

Пациент до обращения в клинику не знал о наличии у него данного заболевания. После описания патогномичных симптомов, пациент вспомнил о жалобах матери на трудности надевания пеленки, о пятнах на одежде в области подмышек, о иногда темной моче, о разрыве ахиллова сухожилия в юности при незначительной нагрузке, о беспокоящих длительное время болях в плечевых суставах и тугоподвижности позвоночника.

На рентгенограммах поясничного отдела позвоночника (рис. 5) также выявлены признаки охронозной артропатии: сокращение высоты всех межпозвоночных пространств, глобальная кальцификация межпозвоночных дисков, остеофитоз.

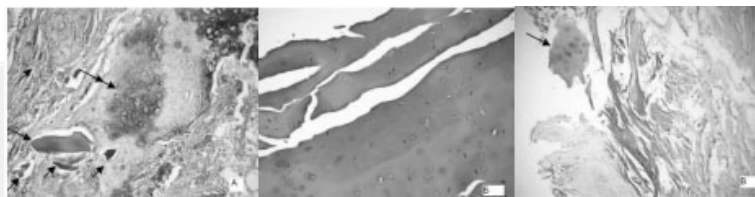


Рис. 4. Микрофотографии мягкотканых суставных фрагментов при охронозе. А – Хондроматоз синовиальной оболочки. Множественные секвестрированные фрагменты хряща (одинарная стрелка). Очаг хондроматоза (двойная стрелка) с формированием субхондральной костной пластинки и миелоидного костного мозга (справа). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 50$. Б – Суставной гиалиновый хрящ. Выраженное отложение желто-коричневого пигмента с формированием множества трещин в строме. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. В – Волокнистый хрящ мениска. Выраженно разволокнение мениска с гиалиновым хондроматозом (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 50$.

Позвоночные тела представляют диффузный остеопороз (прозрачность деминерализованных позвонковых тел контрастирует с затемненностью дисков). Отмечает на себя внимание также кальцификация простаты.

Среди данных лабораторных исследований интерес представляли неспецифические показатели воспаления: уровень С-реактивного белка (22 мг/дл при нормальном значении до 4,1), несколько повышенная СОЭ (20 мм/ч).

При осмотре пациента были выявлены участки отложения темного от серого до синего пигмента на ушных раковинах, в области папиллом на лице, коричневый пигмент на склерах глаз (рис. 6).

Таким образом, охронозная артропатия – крайне редкое заболевание, которое может быть неверно диагностировано как остеоартроз у пациентов с болями в коленном суставе и признаками дегенеративных изменений на рентгенограмме. Вовремя верно установленный диагноз алкаптонурии либо охроноза предоставляет пациенту информацию о возможных осложнениях заболевания, что позволяет своевременно принять меры по предупреждению таковых (ограничение физических нагрузок, профилактические мероприятия и др.) и смягчению симптомов их течения. Как было указано выше, при тяжелых формах артропатии показано эндопротезирование крупных суставов.

Литература

1. Fernandez-Canon, JM, Granadino B, Beltran-ValerodeBernabyD, et al. The molecular basis of alkaptonuria. *Nat Genet.* 1996 Sep; 14(1):19-24.
2. Gaines, JJ Jr. The pathology of alkaptonuricochronosis. *Hum Pathol.* 1989 Jan; 20(1):40-6.
3. Mannoni, A, Selvi E, Lorenzini S, et al. Alkaptonuria, ochronosis, and ochronotic arthropathy. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Feb; 33(4):239-48.
4. Spencer, JM, Gibbons CL, Sharp RJ, et al. Arthroplasty for ochronotic arthritis: no failure of 11 replacements in 3 patients followed 6-12 years. *Acta Orthop Scand.* 2004 Jun; 75(3):355-8.

Поступила 10.09.2012 г.



Рис. 5. Рентгенограммы поясничного отдела позвоночника, 2 проекции.



Рис. 6. Внешние проявления охроноза.