

# Алкаптонурия у пациента с вертебрально-базиллярной недостаточностью: описание случая и обзор литературы

А.В.Сердюк<sup>✉1</sup>, Е.А.Ковражкина<sup>1</sup>, А.О.Кулькова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

✉ aserdyuk@gmail

Алкаптонурия – редкое наследственное заболевание, проявляющееся нарушением обмена гомогентизиновой кислоты, отложением ее метаболитов в тканях и поражением разных органов и систем. У этого заболевания имеются облигатные признаки, позволяющие безошибочно поставить диагноз, однако часто диагностика алкаптонурии оказывается поздней. Приводим собственное наблюдение 75-летнего пациента.

**Ключевые слова:** алкаптонурия, охроноз, наблюдение из практики, гомогентизиновая кислота.

**Для цитирования:** Сердюк А.В., Ковражкина Е.А., Кулькова А.О. Алкаптонурия у пациента с вертебрально-базиллярной недостаточностью: описание случая и обзор литературы. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 51–55.

## Case report

### Alcaptonuria patient with vertebrobasilar insufficiency: case report and literature review

A.V.Serdiuk<sup>✉1</sup>, E.A.Kovrazhkina<sup>1</sup>, A.O.Kulkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №31 of the Department of Health of Moscow. 119415, Russian Federation, Moscow, ul. Lobachevskogo, d. 42

✉ aserdyuk@gmail

#### Abstract

Alcaptonuria is a rare hereditary disease, which manifests itself in violation homogentisic acid metabolism, deposition of its metabolites in tissues and lesions of various organs and systems. In this disease it is obligate symptoms, allowing error-free diagnosis, but often the diagnosis is late. Here is your own observation of 75-year-old patient.

**Key words:** alcaptonuria, ochronosis, observation of practice, alcapton.

**For citation:** Serdiuk A.V., Kovrazhkina E.A., Kulkova A.O. Alcaptonuria patient with vertebrobasilar insufficiency: case report and literature review. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 51–55.

Алкаптонурия – редкое генетическое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования. В результате генной мутации в тканях накапливается гомогентизиновая кислота (ГГК). Характерным признаком является потемнение мочи, этот признак выявляется сразу после рождения больного. Прочие проявления заболевания, такие как отложение пигмента в соединительной ткани, темное окрашивание тканей (охроноз) и остеохондропатия, присоединяются позже, как правило, во взрослом возрасте [1, 2].

Описание и изучение алкаптонурии занимает особое место в истории медицины: в 1908 г. Арчибальд Гаррод на примере этого заболевания продемонстрировал теорию «врожденных ошибок метаболизма». Это было одно из первых заболеваний человека, для которого обнаружено рецессивное менделевское наследование. Мутация рецессивного гена вызывает недостаток гомогентизат-1,2-диоксигеназы – фермента, участвующего в расщеплении тирозина, в результате чего и происходит патологическое накопление ГГК. Все мутации в гене данного фермента приводят к развитию охроноза [2].

В мире частота встречаемости алкаптонурии варьирует и составляет 1 случай на 250 тыс. – 1 млн рождений. Наиболее часто это заболевание встречается в Словакии, Доминиканской Республике, Индии и Иордании. Самое большое число больных – в Словакии, где частота алкаптонурии составляет 1 случай на 19 тыс. населения. Анализ семей показал, что, как правило, больные живут в изолированных деревнях, т.е. высокий уровень заболеваемости связан, в основном, с так называемым «эффектом основа-

теля» (потеря генетической изменчивости в результате изоляции) [2, 3].

Алкаптонурию характеризует основная триада признаков: гомогентизинурия, охроноз и охронозная остеоартропатия. Симптомы присоединяются с увеличением возраста пациента, наиболее ранним признаком является обнаружение ГГК в моче. Потемнение мочи происходит из-за окисления ГГК до бензохинонуксусной кислоты – меланиноподобного полимера, который медленно окрашивает мочу в темный цвет [1]. Однако темная моча и темное окрашивание пеленок выявляются лишь у 21% пациентов с алкаптонурией в возрасте до 1 года. Концентрация ГГК в плазме больных колеблется в широких пределах, от 0,018 до 0,165 мМ (0,014–0,071 мкМ у людей, не страдающих алкаптонурией) [2]. Моча больных с алкаптонурией бывает темной сразу или окрашивается в темный цвет при стоянии, особенно четко – при защелачивании мочи [4].

Накопление бензохинонуксусной кислоты приводит к охронозу – сине-черному окрашиванию соединительной ткани [1]. Возникает коричневая пигментация склер между роговицей, внешним и внутренним углами глаз, отложение пигмента можно также увидеть в конъюнктиве и роговице. Пигментация не влияет на зрение. Наблюдается пигментация на ушном хряще и противозавитке уха – голубого, синего, серого, вплоть до черного цвета, хрящ утолщен и деформирован. Обызвествление ушного хряща можно выявить на рентгенограмме. Окрашивается (в серо-голубой, фиолетовый, вплоть до черного цвета) и кожа в областях крепления сухожилий, иногда окрашивание

можно выявить между большим и указательным пальцами. Пигмент также выделяется с ушной серой и потом, темные разводы можно заметить на одежде пациентов [2].

Третьим характерным признаком триады алкаптонурии является артрит [1]. Поражаются опорные крупные суставы – коленные, тазобедренные, а также плечевые. Развивается спондилопатия, дегенерация межпозвоночных дисков с последующей кальцификацией и слиянием тел позвонков. Картина может напоминать анкилозирующий спондилоартрит. Поражение позвоночника обычно дебютирует с поясничного отдела, позже страдают шейный и грудной отделы. Рентгенография крупных суставов показывает сужение суставной щели, субхондральные кисты и формирование остеофитов [1, 4]. Также развивается энтезопатия [4, 5].

Кроме указанной триады признаков для алкаптонурии характерны поражение сердца, формирование камней почек и простаты [1]. Отложение пигмента на стенках сердечных клапанов и кровеносных сосудов приводит к аортальному или митральному стенозу, реже – регургитации, в последующем развивается кальцификация клапанов. Чаще поражается аортальный клапан. В отличие от клапанных пороков другой этиологии у пациентов с алкаптонурией, как правило, нет обычных факторов сердечно-сосудистого риска [4]. Аортальный стеноз может потребовать замены клапана аорты [4, 6].

У 50% пациентов с алкаптонурией старше 64 лет выявлены камни в почках. Также у этих пациентов часто формируются камни простаты (в одном из исследований 8 из 27 мужчин в возрасте 31–60 лет с алкаптонурией имели камни простаты), что способствует рецидивирующим инфекциям и обструкции мочевыводящих путей [4, 7].

Мелкие суставы у больных с алкаптонурией практически не страдают. Алкаптонурия не вызывает когнитивных нарушений у пораженных пациентов, в большинстве случаев это заболевание не способствует и сокращению продолжительности жизни заболевших [4].

Как уже было сказано, представленность симптомов алкаптонурии нарастает с возрастом пациента. Охроноз, как правило, начинает проявляться после 30 лет, артрит – на третьей декаде жизни. Боль в нижней части спины в возрасте до 30 лет присутствует у 49% пациентов с алкаптонурией, в возрасте до 40 лет – у 94% больных [4, 8]. Артропатия при алкаптонурии, как правило, возникает раньше и протекает тяжелее у мужчин, чем у женщин. В возрасте 55 лет 50% больных требуется протезирование хотя бы одного сустава [4, 8]. Стеноз аортального клапана и дилатация аорты развиваются, как правило, на 6–7-м десятилетиях жизни [4, 9]. В детстве заболевание асимптоматично, но в ряде случаев первые проявления могут возникать на второй декаде жизни [10].

Диагностика алкаптонурии основана на обнаружении высокого содержания ГГК в моче. Используется метод хроматографической масс-спектрометрии. За 1 день пациенты с алкаптонурией экскретируют 1–8 г ГГК, здоровые субъекты за 24 ч экскретируют 20–30 мг ГГК [4]. Выявление ГГК в моче в сочетании с характерной триадой (гомогентизурия, охроноз, остеоартропатия) делает диагноз алкаптонурии достоверным.

Специфического лечения этого генетического заболевания в настоящее время нет. Лечат основные проявления заболевания: проводятся противоболевая терапия и физические методы лечения при спондилоартропатии, ограничение физической нагрузки на позвоночник и крупные суставы, исключение физического труда, тяжелых спортивных нагрузок с целью замедлить прогрессирование артрита, хирургическое лечение – протезирование суставов, клапанов сердца, удаление камней почек и простаты. Пациенты с алкаптонурией старше 40 лет должны пройти эхокардиографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, при необходимости – компьютерную томо-

графию (КТ) брюшной полости для выявления кардиальных и урологических осложнений заболевания [4].

В настоящее время для пациентов с алкаптонурией изучается потенциально эффективный препарат нитизинон – ингибитор 4-гидроксифенилирует диоксигеназы – фермента, участвующего в синтезе ГГК. Нитизинон одобрен для лечения тирозинемии 1-го типа; при пероральном введении у пациентов с алкаптонурией он снижает уровень экскреции ГГК на 69%, но за счет повышения концентрации в плазме тирозина, что может приводить к неврологическим осложнениям, свойственным тирозинемии 3-го типа, и отложению кристаллов тирозина в роговице [4]. Положительное влияние нитизинона на дефект метаболизма при алкаптонурии показано на культурах клеток *in vitro* [11] и на мышечных моделях *in vivo* [12, 13], препарат тормозит развитие охроноза, но не способствует его обратному развитию [12]. В настоящее время проводятся и клинические испытания нитизинона [14, 15]. В недавнем небольшом (40 пациентов) многоцентровом исследовании Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1) протестированы эффективность (уменьшение экскреции ГГК с мочой) и хорошая переносимость нитизинона в диапазоне исследованных доз (1, 2, 4 и 8 мг), эффект дозозависим [15]. Попытки патогенетического лечения алкаптонурии, такие как ограничение фенилаланина и тирозина в пище, и назначение высоких доз аскорбиновой кислоты у пациентов с алкаптонурией не показали своей эффективности [4].

Алкаптонурия – аутосомно-рецессивное заболевание, у больного родителя 25% потомства имеют шанс заболеть, 50% станут бессимптомными носителями и 25% не получат патологического аллеля. Тестирование на наличие повышенной экскреции ГГК сиблингов пораженных индивидуумов важно для ранней диагностики заболевания и вмешательства с целью предотвращения вторичных осложнений. Возможно тестирование на носительство мутации алкаптонурии беременных из группы риска (пренатальная диагностика) и родственников пациентов [4]. Дефектный ген гомогентизат-1,2-диоксигеназы (ГГД) картирован на хромосоме 3 – 3q21-q23 [16]. Обнаружено по крайней мере 130 патогенных мутаций в гене ГГД, находящихся в разных аллельных комбинациях [4, 16–18]. Не обнаружено никакой корреляции между типом патогенного варианта гена ГГД, тяжестью заболевания и количеством экскреции ГГК [4]. Четыре патогенных варианта (с.481G>A, с.457dup, с.808G>A и с.111dup) составляют 80% всех патогенных вариантов, найденных в Словакии – стране с наиболее частой встречаемостью алкаптонурии (варианты «основателя»). Шесть других патогенных вариантов (с.688C>T, с.899T>G, с.174delA, с.16-1G>A, с.342 + 1G>A, с.140C>T) являются общими в других популяциях, но редко встречаются у словацкого населения [4, 16, 18]. Молекулярно-генетическое исследование для установления диагноза алкаптонурии у пробанда не требуется, для тестирования возможных носителей из группы риска необходима предварительная идентификация патогенных вариантов ГГД в семье [4].

Таким образом, алкаптонурия проявляется многосистемным поражением [1]. Помимо характерной «триады» (гомогентизурия, охроноз и остеоартропатия) у пациентов выявляются поражение сердца (преимущественно в форме аортального стеноза), камни в почках и простате. Представленность и выраженность симптомов нарастают с возрастом пациента, заболевание может дебютировать любым из описанных проявлений, в связи с чем диагноз алкаптонурии часто устанавливается только в зрелом или даже в пожилом возрасте. В литературе накапливается все больше описаний клинических случаев различных дебютов и течения заболевания. В частности описаны случаи установок диагноза алкаптонурии у взрослых пациентов, дебютировавшей с развития грыжи межпозвоночного диска в поясничном отделе [19], спондилогенной шейной

**Рис. 1. Охроноз склер пациента М. с алкаптонурией:** а – прокрашивание склеры внутреннего угла левого глаза; б – прокрашивание склеры наружного угла левого глаза; в – прокрашивание склеры наружного угла правого глаза; г – прокрашивание склеры внутреннего угла правого глаза.



**Рис. 2. Охроноз и деформация ушных раковин больного М. с алкаптонурией:** а – прокрашивание левой ушной раковины; б – деформация правой ушной раковины.



**Рис. 3. Темные разводы от пота на одежде больного М. с алкаптонурией.**



миелопатии [20], торакальной миелопатии [21], деформирующих артрозов крупных суставов [22–24] и даже аортальным стенозом [25, 26]. Пациентов с алкаптонурией в связи с многосистемностью поражения, относительно поздним дебютом симптомов и схожестью проявлений этого заболевания с наиболее часто встречающимися формами ортопедической, ревматологической, кардиальной и урологической патологии возможно встретить в различных клинических ситуациях. С алкаптонурией и охронозом могут сталкиваться врачи разных специальностей [1]. Приводим собственное наблюдение такого больного.

**Пациент М., 75 лет,** поступил в неврологическое отделение ГБУЗ ГКБ №31 12.12.2016 с жалобами на несистемное головокружение, усиливающееся при перемене положения тела.

Анамнез заболевания: за 5 дней до поступления при повороте головы возникли описанные жалобы. За 3 ч до этого очищал дорожки от снега. В связи с сохраняющимся го-

ловокружением и появлением шаткости при ходьбе вызвал «скорую помощь», доставлен в стационар с диагнозом «синдром вертебрально-базилярной недостаточности».

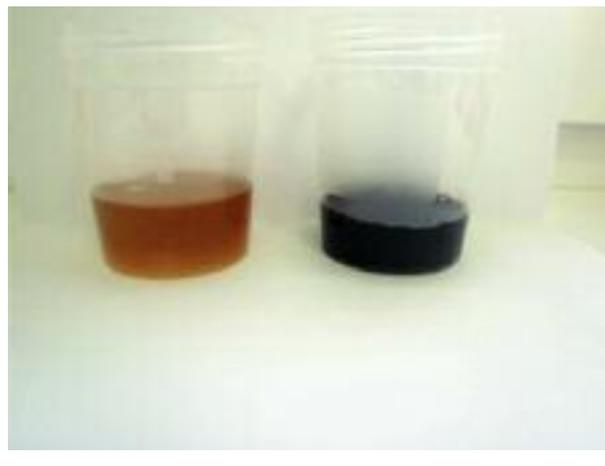
Анамнез жизни: эпизоды головокружения у пациента возникают в течение последних 5 лет, примерно 1 раз в год, купировал их в стационаре в неврологическом отделении. Отмечает эпизодические подъемы артериального давления (АД), регулярно гипотензивную терапию не принимает.

Изменение внешнего вида в виде темного окрашивания склер и ушных раковин отмечает с молодого (примерно 30-летнего) возраста. С 27-летнего возраста отмечаются темные разводы на одежде от пота. В 40 лет почувствовал дискомфорт в коленных суставах, но до 60 лет вел активный образ жизни. В дальнейшем появились боль и ограничение движений в коленных суставах, в 2000 г. выставлен диагноз двустороннего гонартроза, предполагался посттравматический генез. В 50-летнем возрасте (в 1991 г.) появились сильные боли в пояснице, лечился по поводу остеохондроза позвоночника стационарно, занимался лечебной физкультурой, прибегал к приемам йоги для обезболивания. Через 2 года после появления выраженная боль исчезла, но позвоночник потерял подвижность. В 2001 г. на рентгенограмме грудного отдела позвоночника выявлены признаки анкилозирующего спондилоартроза, возникло подозрение на болезнь Бехтерева, впоследствии отвергнутое. В том же году возникло подозрение на болезнь Форестье, также не подтвердившееся. В 2007 г. оперирован по поводу деформирующего коксартроза, произведено эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Через год – перелом правой бедренной кости при падении, остеосинтез пластиной. В 2013 г. – перелом левой бедренной кости, остеосинтез пластиной. В 2015 г. – эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В 2015 г. появилась задержка мочеиспускания, установлен диагноз аденомы простаты, трансуретральная резекция предстательной железы не удалась из-за невозможности

**Рис. 4. Выпрямление физиологических изгибов спины у пациента М. с алкаптонурией:** а – вид сзади; б – вид сбоку слева; в – вид сбоку справа.



**Рис. 5. Изменение цвета мочи больного М. с алкаптонурией при защелачивании и отстаивании (слева – порция мочи после отстаивания без защелачивания, справа – после защелачивания и отстаивания).**



получить доступ (ограничение разведения бедер после эндопротезирования), установлена цистостома.

Наследственный анамнез: отец, старший брат и старшая сестра имели сходный с пациентом внешний вид и те же признаки заболевания – прокрашивание склер, поражение суставов нижних конечностей, ходили с дополнительной опорой на костыли. У старшего брата выполнено эндопротезирование коленного сустава. Умерли в преклонном возрасте, 70, 71 и 70 лет соответственно. Еще четверо сибсов пациента были здоровы. Дочь пациента 48 лет – здорова, два ее сына, 27 и 15 лет – здоровы.

Объективно при осмотре: состояние средней степени тяжести. Обращает на себя внимание коричневое прокрашивание участков склер у наружного и внутреннего угла обоих глаз (рис. 1), серо-голубое прокрашивание ушных раковин (рис. 2, а). Ушной хрящ уплотнен, утолщен и деформирован (рис. 2, б). На рубашке пациента имеются темные разводы в области подмышечных впадин (рис. 3). Выявлено уплощение физиологических изгибов позвоночника (рис. 4). Подвижность позвоночника ограничена во всех отделах. В шейном отделе – приведение подбородка к груди до 1 пальца, возможны небольшой наклон и поворот головы вправо, влево повороты и наклоны головы не-

возможны, невозможно запрокидывание головы. В поясничном отделе наклон вперед возможен до 45° от вертикали, наклоны вправо и влево ограничены, движение назад отсутствует. Анкилоз коленных суставов, в локтевых суставах – полный объем движений, плечевых – ограничен подъем рук выше горизонтальной линии.

Соматически – без особенностей. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД при поступлении 150/70 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 65 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Цистостома.

Неврологический статус: менингеальных и общемозговых знаков нет. Черепные нервы интактны: зрачки равны; фотореакции сохранены; движения глаз не ограничены; нистагма нет; лицо симметрично; глотание и фонация не нарушены; язык по средней линии. Парезов нет. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологических знаков нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет четко. В позе Ромберга неустойчив, периодически отклоняется влево. Ходит с двумя костылями.

Дополнительные методы обследования: общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи – без патологии. Электрокардиография: синусовый ритм, без острой очаговой патологии миокарда. Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля прозрачны, тень средостения не расширена, не смещена. КТ головного мозга: без патологии, признаков инсульта не обнаружено. УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА): признаки атеросклероза вневещерепных отделов БЦА со стенозом внутренней сонной артерии справа и слева (атеросклеротическая бляшка) низкой градации; деформация внутренней сонной артерии; непрямолинейность хода позвоночных артерий. УЗИ брюшной полости и почек: конкрементов в почках и мочеточниках не выявлено; чашечно-лоханочная система не расширена. УЗИ простаты: некалькулезная аденома предстательной железы.

Учитывая внешний вид пациента, семейный анамнез, наличие патологии суставов и позвоночника, предположен диагноз алкаптонурии. Взята качественная проба мочи на наличие метаболитов ГГК. После защелачивания и отстаивания в течение 24 ч выявлено темно-коричневое окрашивание мочи – проба положительная (рис. 5).

Диагноз: алкаптонурия с прогрессирующей дорсо- и артропатией. Хроническая недостаточность вертебрально-базиллярного кровообращения на фоне атеросклероза и де-

формирующего спондилоартроза. Артериальная гипертензия II стадии.

Проведено лечение гипотензивными и сосудистыми препаратами, антибиотикотерапия. За время пребывания в стационаре головокружение и шаткость регрессировали, со стороны опорно-двигательного аппарата – без изменений. Выписан 20.12.2016 в удовлетворительном состоянии. Для амбулаторного лечения назначены гипотензивная терапия и ацетилсалициловая кислота.

## Обсуждение

В представленном случае выявлен псевдоминантный тип наследования аутосомно-рецессивного заболевания детьми больного (отца) и носителя рецессивного гена заболевания (матери): у 2 мальчиков и 1 девочки из 7 детей болезнь проявилась. Не исключено дальнейшее родство родителей больного: известно, что прадед отца был родом из деревни, где родилась мать пациента.

Диагностика алкаптонурии не вызывает затруднений при выявлении охроноза, проявляющегося к 30 годам, тем более что поражение суставов позвоночника и конечностей проявляется позже (после 40 лет) и позволяет вести активный образ жизни (наш пациент ездил на велосипеде до 60 лет). В дальнейшем болезнь ухудшает качество жизни, но не продолжительность ее. В описанном случае не отмечается образования камней в почках, предстательной железе и значительного поражения интимы БЦА и клапанов сердца.

Однако схожесть клинического проявления дорсопатии при алкаптонурии, болезни Бехтерева и болезни Форестье приводит к необходимости дифференцирования этих 3 заболеваний. Болезнь Бехтерева, также имеющая наследственный анамнез, манифестирует в возрасте до 30 лет, как правило, симптомами поражения глаз и сакроилеитом с последующим развитием анкилозирующего спондилоартрита и возможным присоединением артритов крупных суставов. На рентгенограммах присутствуют поражение унковертебральных суставов позвоночника и оксификация связок, как при алкаптонурии, но высота межпозвоночных дисков при этом не снижается, сами диски могут замещаться губчатой костной тканью. Болезнь Форестье (анкилозирующий гиперостоз) проявляется после 50 лет тугоподвижностью с умеренной болью чаще в грудном отделе позвоночника из-за образования очагов гиперостоза на передней поверхности тел позвонков, возможны очаги гиперостоза в связках и сухожилиях вне позвоночника. Через 10 лет от начала заболевания (как у нашего пациента) рентгенологическая картина не вызывает диагностических затруднений (массивные костные напластования на уровне передней продольной связки, огибающие межпозвоночные диски и сросшиеся между собой выросты тел позвонков, неоартрозы, отсутствие признаков поражения фасеточных суставов).

Представленный случай демонстрирует позднюю диагностику алкаптонурии у пациента с охронозом, поражением суставов и позвоночника, отсутствием соматических проявлений заболевания и псевдоминантным типом наследования.

## Литература/Rreferences

- Кузин А.В. Алкаптонурия в практике интерниста. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 5–6. / Kuzin A.V. Alkaptonuria in praktike internista. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (2): 5–6. [in Russian]
- Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM. Alkaptonuria. *Rare Dis* 2013; 1: e27475. DOI: 10.4161/rdis.27475
- Srsen S, Müller CR, Fregin A, Srsnova K. Alkaptonuria in Slovakia: thirty-two years of research on phenotype and genotype. *Mol Genet Metab* 2002; 75 (4): 353–9.
- Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. Gene Reviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; p. 1993–2016.
- Gil JA, Wawrzynski J, Waryasz GR. Orthopedic manifestations of ochronosis: pathophysiology, presentation, diagnosis, and management. *Am J Med* 2016; 129 (5): 536.e1–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.01.010
- Lok ZS, Goldstein J, Smith JA. Alkaptonuria-associated aortic stenosis. *J Card Surg* 2013; 28 (4): 417–20. DOI: 10.1111/jocs.12129
- Wolff F, Biau I, Koopmansch C et al. Renal and prostate stones composition in alkaptonuria: a case report. *Clin Nephrol* 2015; 84 (6): 339–42. DOI: 10.5414/CN108608
- Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002; 347: 2111–21.
- Hannoush H, Introne WJ, Chen MY et al. Aortic stenosis and vascular calcifications in alkaptonuria. *Mol Genet Metab* 2012; 105: 198–202.
- Arnoux JB, Le Quan Sang KH, Brassier A et al. Old treatments for new insights and strategies: proposed management in adults and children with alkaptonuria. *J Inher Metab Dis* 2015; 38 (5): 791–6. DOI: 10.1007/s10545-015-9844-6
- Mistry JB, Jackson DJ, Bukhari M, Taylor AM. Osteoarticular cells tolerate short-term exposure to nitisinone-implications in alkaptonuria. *Clin Rheumatol* 2016; 35 (2): 513–6. DOI: 10.1007/s10067-015-2983-1
- Preston AJ, Keenan CM, Sutherland H et al. Ochrochoticosteoarthropathy in a mouse model of alkaptonuria, and its inhibition by nitisinone. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 284–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202878
- Keenan CM, Preston AJ, Sutherland H et al. Nitisinone arrests but does not reverse ochronosis in alkaptonuric mice. *JIMD Rep* 2015; 24: 45–50. DOI: 10.1007/8904\_2015\_437
- Gertsman I, Barshop BA, Panyard-Davis J et al. Metabolic effects of increasing doses of nitisinone in the treatment of alkaptonuria. *JIMD Rep* 2015; 24: 13–20. DOI: 10.1007/8904\_2014\_403
- Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT et al. Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (2): 362–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206033
- Zatkova A, Sedlackova T, Radvansky J et al. Identification of 11 novel homogentisate 1,2-dioxygenase variants in alkaptonuria patients and establishment of a novel LOVD-based HGD mutation database. *JIMD Rep* 2012; 4: 55–65. DOI: 10.1007/8904\_2011\_68
- Zouheir Habbal M, Bou-Assi T, Zhu J et al. First report of a deletion encompassing an entire exon in the homogentisate 1,2-dioxygenase gene causing alkaptonuria. *PLoS One* 2014; 9 (9): e106948. DOI: 10.1371/journal.pone.0106948
- Li H, Zhang K, Xu Q et al. Two novel mutations in the homogentisate-1,2-dioxygenase gene identified in Chinese Han child with alkaptonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28 (3–4): 453–6. DOI: 10.1515/jpem-2014-0122
- Kalevski SK, Haritonov DG, Peev NA. Alkaptonuria with lumbar disc prolapse: case study and review of the literature. *Spine J* 2007; 7 (4): 495–8.
- Li N, Tian W, Yuan Q, He D. Cervical spondylotic myelopathy due to the ochrochoticarthropathy of the cervical spine. *J Korean Neurosurg Soc* 2016; 59 (1): 65–8. DOI: 10.3340/jkns.2016.59.1.65
- Akeda K, Kasai Y, Kawakita E et al. Thoracic myelopathy with alkaptonuria. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008; 33 (2): E62. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31816046ea
- Raaijmakers M, Steenbrugge F, Dierickx C. Ochrochosis, arthroscopy of a black knee: a case report and review of the literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008; 16 (2): 182–4.
- Близнюков В.В., Коваленко А.Н., Румакин В.П. Вторичный деформирующий гонартроз на фоне охроноза (случай из клинической практики). *Травматология и ортопедия России*. 2013; 2: 111–5. / Blizniukov V.V., Kovalenko A.N., Rumakin V.P. Vtorichnyi deformiruiushchii gonartroz na fone okhronoza (sluchai iz klinicheskoi praktiki). *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2013; 2: 111–5. [in Russian]
- Шоловалов В.М., Исмаилов Х.Г., Маздыков А.Ф. и др. Опыт тотального эндопротезирования при вторичном артрозе на фоне алкаптонурического охроноза. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; 3: 230–3. / Shapovalov V.M., Ismailov Kh.G., Mazdykov A.F. i dr. Opyt total'nogo endoprotezirovaniia pri vtorichnom artroze na fone alkaptonuricheskogo okhronoza. *Profilakticheskaja i klinicheskaja meditsina*. 2011; 3: 230–3. [in Russian]
- Барсуков А.В., Багаева З.В., Свеклина Т.С. и др. Аортальный стеноз алкаптонурического генеза. *Кардиология*. 2010; 5: 92–5. / Barsukov A.V., Bagaeva Z.V., Sveklina T.S. i dr. Aortal'nyi stenoz alkaptonuricheskogo geneza. *Kardiologija*. 2010; 5: 92–5. [in Russian]
- Steger CM. Aortic valve ochronosis: a rare manifestation of alkaptonuria. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr0420114119. DOI: 10.1136/bcr.04.2011.4119

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сердюк Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии, нейрохирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: aserdyuk@gmail.com

Ковражкина Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ инсульта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Кулькова Анастасия Олеговна – врач-невролог отд-ния оказания помощи больным с инсультом ГБУЗ ГКБ №31