

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И СТАТИСТИКА ИНВАЛИДНОСТИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

А.В. Кузин^{1,2}, Е.М. Зайцева¹, В.Н. Амирджанова², С.А. Макаров², Д.С. Агзамов³,
Х.Г. Исмаилов⁴, В.В. Зар⁵, Е.А. Долженкова⁶, Н.Н. Политова⁷

ОЦЕНКА ИНВАЛИДИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКАПТОНУРИЕЙ

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ФГБОУ ДПО РМАНПО), Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий (ФНКЦ ФМБА России)», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГКУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь имени им. А.А. Вишневого» Минобороны России (ЦВКГ), Москва, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), Москва, Российская Федерация

⁶ Рязанская областная клиническая больница, Рязань, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (Кировский ГМУ), Киров, Российская Федерация

Обоснование. Алкаптонурия — орфанное, аутосомно-рецессивное заболевание, при котором клиническая симптоматика дебютирует во взрослом возрасте и характеризуется прогрессирующими дегенеративными изменениями в крупных суставах (коленных, тазобедренных, плечевых) и позвоночнике, часто требующими эндопротезирования. Развивающиеся изменения нередко приводят к стойкой утрате трудоспособности. **Цель** настоящего исследования — оценка инвалидизации среди взрослых пациентов с алкаптонурией. **Материалы и методы.** В исследование были включены 46 взрослых пациентов (мужчин — 31; 67,4%; женщин — 15; 32,6%) с достоверным диагнозом алкаптонурии в возрасте от 20 до 76 (средний возраст $56,83 \pm 10,52$) лет. Проведена оценка наличия группы инвалидности на момент обращения пациентов к ревматологу. **Результаты.** Оказалось, что инвалидность была определена у 34 (75,6%) пациентов, не имелось признаков стойкой утраты трудоспособности у 11 (24,4%) больных. У пациентов, имевших признаки стойкой утраты трудоспособности, чаще всего на период обследования была установлена II группа инвалидности (61,8%), имевшиеся различия между этой и другими группами были статистически значимыми ($p < 0,05$). Впервые инвалидность в исследуемой когорте больных была установлена в возрасте от 31 до 59 (средний возраст $50,83 \pm 5,5$) лет. **Заключение.** Важно отметить, что в подавляющем большинстве случаев стойкая утрата трудоспособности происходила у пациентов, находившихся в трудоспособном возрасте, что подчеркивает важное значение алкаптонурии как медико-социальной проблемы.

Ключевые слова: алкаптонурия, охроноз, артропатия, инвалидизация.

Для цитирования: Кузин А.В., Зайцева Е.М., Амирджанова В.Н., Макаров С.А., Агзамов Д.С., Исмаилов Х.Г., Зар В.В., Долженкова Е.А., Политова Н.Н. Оценка инвалидизации у пациентов с алкаптонурией. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2020;23(2):42-45. DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER35167>

Для корреспонденции: Кузин Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, e-mail: alexandr.kuzin@list.ru

*A.V. Kuzin^{1,2}, E.M. Zaytseva¹, V.N. Amirdzhanova², S.A. Makarov², D.S. Agzamov³,
K.G. Ismailov⁴, V.V. Zar⁵, E.A. Dolzhenkova⁶, N.N. Politova⁷*

ASSESSMENT OF DISABILITY IN PATIENTS WITH ALKAPTONURIA

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (FSBEI FPE RMACPE), Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

³ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia (FRCC FMBA), Moscow, Russian Federation

⁴ A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital № 3, Moscow, Russian Federation

⁵ The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area Moscows regional research clinical institute n.a. M.F. Vladimirskiy (MRRCI n.a. M.F. Vladimirskiy), Moscow, Russian Federation

⁶ Ryazan Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

⁷ Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

Background. Alkaptonuria is an orphan, autosomal recessive disease in which clinical symptoms debut in adulthood and are characterized by progressive degenerative changes in large joints (knee, hip, shoulder) and the spine, often leading to the need for joint replacement. Developing changes often lead to persistent disability. **The purpose** of this study was to evaluate disability among adult patients with alkaptonuria. **Materials and methods.** The study included 46 adult patients (31 m — 67.4% and 15 w — 32.6%) with a reliable diagnosis of alkaptonuria at the age of 20 to 76 years (avg age 56.83 ± 10.52). The assessment of the presence of a disability group at the time of patients' treatment to a rheumatologist was carried out.

Results. It turned out that disability was determined in 34 (75.6%) patients, there were no signs of persistent disability in 11 patients (24.4%). Among the patients who had signs of persistent disability, most often during the survey period, group 2 disability was established (61.8%), the differences between this and other groups were statistically significant ($p < 0.05$). For the first time, disability in the study cohort of patients was established at the age of 31 to 59 years (the average age was 50.83 ± 5.5 years). **Conclusions.** It is important to note that in the vast majority of cases, persistent disability occurs in patients who were of working age, which underscores the importance of alkaptonuria as a medical and social problem.

Key words: alkaptonuria, ochronosis, arthropathy, disability.

For citation: Kuzin AV, Zaytseva EM, Amirdzhanova VN, Makarov SA, Agzamov DS, Ismailov KG, Zar VV, Dolzhenkova EA, Politova NN. Assessment of disability in patients with alkaptonuria. *Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation*. 2020;23(2):42-45. DOI: <https://doi.org/10.17816/MSER35167>

For correspondence: Alexander V. Kuzin, Candidate of Medical Sciences, FSBEI of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Associate Professor of Rheumatology; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 123995, e-mail: alexandr.kuzin@list.ru

Received 17.07.2020

Accepted 16.10.2020

Обоснование

Орфанные заболевания в силу своей редкости зачастую плохо диагностируются и нередко являются причиной развития стойкой утраты трудоспособности. Одним из таких заболеваний является алкаптонурия, входящая в реестр орфанных болезней Министерства здравоохранения Российской Федерации. Распространённость патологии в мире составляет 1 случай на 250 000–1 000 000 человек, хотя в отдельных регионах (Словакия, Доминиканская Республика) этот показатель выше [1]. Заболевание относится к аутосомно-рецессивным процессам, при котором отсутствует фермент, катализирующий дальнейшее превращение продукта распада тирозина — гомогентизиновой кислоты. Отложение её дериватов со временем приводит к повреждению в первую очередь хрящевой ткани суставов и межпозвоночных дисков с развитием симптомов остеоартрита [2]. Как правило, основные клинические симптомы связаны с поражением позвоночника и крупных суставов — коленных, тазобедренных и плечевых, где наблюдаются выраженные дегенеративные изменения, требующие в большинстве случаев проведения эндопротезирования [3, 4]. Именно поражение опорно-двигательного аппарата является наиболее частой причиной стойкой утраты трудоспособности у пациентов старше 50 лет [5]. У детей перечисленные симптомы отсутствуют.

В настоящее время лечение прогрессирующих изменений в суставах и позвоночнике симптоматическое, неотличимое от терапии первичного остеоартрита. Определённые перспективы связывают с использованием нитизинона — препарата, который позволяет значительно снизить уровень гомогентизиновой кислоты в плазме, однако требуется изучение его эффективности [6].

Цель исследования — оценка инвалидизации среди взрослых пациентов с алкаптонурией.

Материалы и методы

В исследование были включены 46 взрослых пациентов в возрасте от 20 до 76 (средний возраст $56,83 \pm 10,52$) лет с достоверным диагнозом алкаптонурии, из них мужчин 31; 67,4%; женщин 15; 32,6%.

У больных учитывалось наличие группы инвалидности на момент обследования, а также уточнялся возраст, в котором впервые была установлена инвалидность. Кроме того, фиксировалась информация о проведённых операциях эндопротезирования (возраст первого эндопротезирования, количество и локализация эндопротезов).

Результаты

Возраст, в котором появились первые симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата, варьировал от 17 до 37 (средний возраст $29,6 \pm 4,2$) лет. У подавляющего большинства пациентов это были боли в позвоночнике, только у 2 — боли в коленных суставах. Период, прошедший от появления первых симптомов заболевания до установления стойкой нетрудоспособности, составил от 1 до 38 (в среднем $20,97 \pm 7,8$) лет. Инвалидность была установлена 34 (75,6%) пациентам. Распределение по степени тяжести представлено на **рис. 1**.

Признаки стойкой утраты трудоспособности на период осмотра отсутствовали у 12 пациентов. Из 34 больных, имевших инвалидность, I группа была установлена в 2 (5,9%) случаях, II группа — в 21 (61,8%), III группа — в 11 (32,3%). У пациентов, имевших признаки стойкой утраты трудоспособности, на период

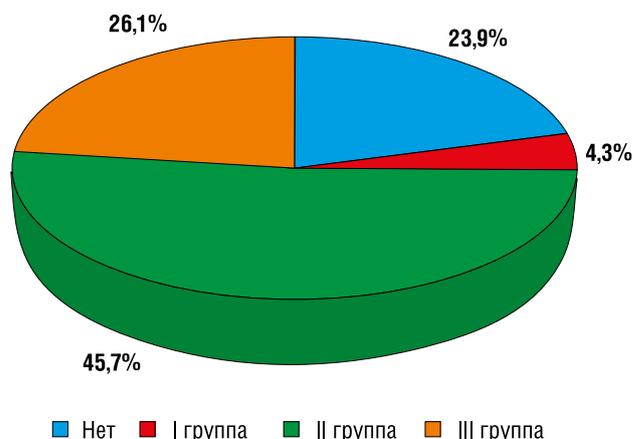


Рис. 1. Структура инвалидизации среди взрослых пациентов с алкаптонурией ($n = 46$)

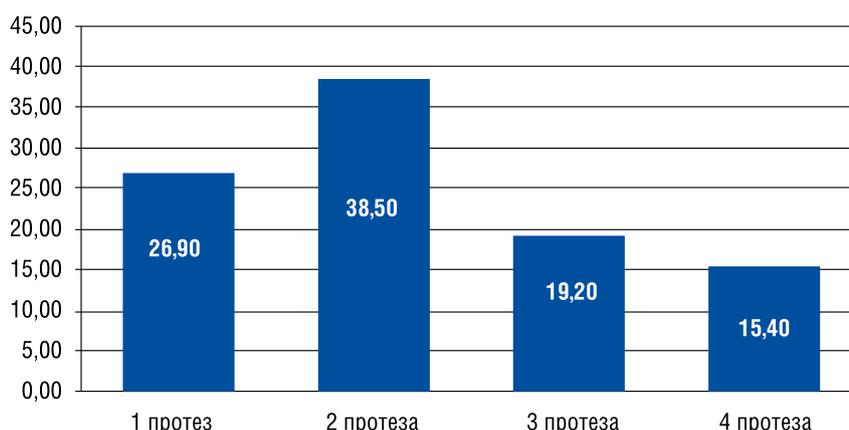


Рис. 2. Характеристика эндопротезирования суставов в обследуемой группе ($n = 26$), %

обследования чаще всего была установлена II группа инвалидности (61,8%), различия между этой и другими группами инвалидности были статистически достоверными ($p < 0,05$). Впервые инвалидность в исследуемой когорте была установлена в возрасте от 31 до 59 (средний возраст составил $50,83 \pm 5,5$) лет.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев стойкая утрата трудоспособности наблюдалась у пациентов трудоспособного возраста, что подчёркивает значение алкаптонурии как важной медико-социальной проблемы.

Доминирующими клиническими проявлениями у всех пациентов были боли в суставах и позвоночнике. Суставной синдром имел торпидное течение, при котором в исходе у 26 (57,8%) пациентов было проведено тотальное эндопротезирование 58 суставов. Возраст пациентов на момент первой операции составил $56 \pm 6,2$ (от 43 до 65) года. Данные по этому виду лечения представлены на рис. 2.

Чаще всего оперировали коленные и тазобедренные суставы (56 эндопротезов), у одной больной имплантированы два эндопротеза плечевых суставов. Количество установленных эндопротезов было следующим: один — у 7 пациентов, два — у 10, три — у 5, четыре — у 4. Эти данные позволяют охарактеризовать алкаптонурию у взрослых как тяжёлое заболевание, протекающее с развитием деструкции в крупных суставах, в большинстве случаев требующее их эндопротезирования. Все участники исследования имели перед оперативным вмешательством группу инвалидности, которая была установлена по общему заболеванию. Следует отметить, что диагноз алкаптонурии в большинстве случаев был установлен позднее, чем определена группа инвалидности.

Обсуждение

У больных алкаптонурией хорошо известно развитие тяжёлого поражения позвоночника и крупных суставов, приводящее к деструктивным изменениям коленных и тазобедренных суставов, что требует эндопротезирования [7]. При этом заболевании именно торпидный суставной синдром является причиной инвалидизации [8–11]. В исследовании М. Perry и соавт. (2006) [5], в которое были включены 53 пациента с алкаптонурией, оказалось, что ин-

валидизация часто была тяжёлой, а её прогрессирование было связано с длительностью заболевания. Нередко из-за неэффективности терапии суставного синдрома пациентам проводят оперативное лечение крупных суставов нижних конечностей [12–14]. Так, N. Rajkumar и соавт. (2020) [14] сообщают о проведении в период с 2007 по 2017 г. 27 операций эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов у 16 пациентов с алкаптонурией.

На период обследования 3/4 пациентов исследуемой группы имели инвалидность, чаще всего II группу (61,8%). Впервые инвалидность была установлена в возрасте от 31 до 59 (средний возраст $50,83 \pm 5,5$) лет. Важно отметить, что в нашей выборке также был большой процент пациентов с эндопротезами: из 46 пациентов у 26 (57,8%) проведено эндопротезирование.

Таким образом, результаты нашей работы полностью совпадают с данными зарубежных исследований.

Заключение

Алкаптонурия имеет большую медико-социальную значимость, протекает с высоким процентом инвалидизации пациентов трудоспособного возраста (после 45 лет), что требует ранней диагностики, активного лечения и полноценной реабилитации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vilboux T, Kayser M, Introne W, Suwannarat P, et al. Mutation spectrum of homogentisic acid oxidase (HGD) in alkaptonuria. *Hum Mutat.* 2009;30(12):1611-1619. <https://doi.org/10.1002/humu.21120>.
2. Taylor AM, Wlodarski B, Prior IA, et al. Ultrastructural examination of tissue in a patient with alkaptonuric arthropathy reveals a distinct pattern of binding of

- ochronotic pigment. *Rheumatology*. 2010;49:1412-1414. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq027>.
3. Phornphutkul C, Anderson P, Huizing M, et al. Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med*. 2002;347(26):2111-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021736>.
 4. Башкова И.Б., Кичигин В.А., Шаипов Р.Ш., и др. Охроноз как причина вторичного остеоартроза // *Русский медицинский журнал*. — 2017. — Т.25. — №7. — С. 474–480. [Bashkova IB, Kichigin VA, Shaipov RSh., et al. Okhronoz kak prichina vtorichnogo osteoartroza. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017;25(7):474-480. (In Russ.)]
 5. Perry MB, Suwannarat P, Furst GP, et al. Musculoskeletal findings and disability in alkaptonuria. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2280-2285.
 6. 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;75:362-367. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206033>.
 7. Carrier DA, Harris CM. Bilateral hip and bilateral knee arthroplasties in a patient with ochronotic arthropathy. *Orthop Rev*. 1990;19(11):1005-1009.
 8. Peretz A, Dupont M, Famaey JP. Ochronosis: a case report with severe ochronotic arthropathy. *Clin Rheumatol*. 1983 Sep;2(3):293-8. <https://doi.org/10.1007/BF02041405>
 9. Ventura-Ríos 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*. 2016;35(5):1389-1395. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2557-7>.
 10. Doganavsargil B, Pehlivanoglu B, Bicer EK, et al. Black joint and synovia: Histopathological evaluation of degenerative joint disease due to ochronosis. *Pathol Res Pract*. 2015;211(6):470-477. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2015.03.001>.
 11. Saigal R, Tank ML, Pathak P, et al. Alkaptonuric ochronosis. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(4):79-80.
 12. Zmerly H, Moscato M, Di Gregori V. Arthroplasty in alkaptonuric ochronosis. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2019;26(2):e20-e24. <https://doi.org/10.15586/jptcp.v26i2.624>.
 13. Sabater M, Alías A, Segur JM. Total knee prosthesis in a patient diagnosed with ochronotic arthropathy. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2020;S1888-4415(20)30013-8. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2020.01.005>.
 14. Rajkumar N, Soundarrajan D, Dhanasekararaja P, Rajasekaran S. Clinical and radiological outcomes of total joint arthroplasty in patients with ochronotic arthropathy. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020;30(5):923-929. <https://doi.org/10.1007/s00590-020-02651-0>.

Поступила 17.07.2020

Принята к печати 16.10.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор, ответственный за переписку:

Кузин Александр Васильевич, к.м.н., доцент кафедры [**Alexander V. Kuzin**, MD, PhD]; адрес: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1 Barrikadnaya St., 123995 Moscow, Russia]; e-mail: alexandr.kuzin@list.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1262-932X>

Соавторы:

Зайцева Елена Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры ревматологии [**Elena M. Zaytseva**, MD]; e-mail: zaye@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9398>

Амирджанова Вера Николаевна, д.м.н., в.н.с. лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний [**Vera N. Amirdzhanova**, MD, PhD]; e-mail: amirver@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Макаров Сергей Анатольевич, к.м.н., ст.н.с. лаборатории ревмоортопедии и реабилитации [**Sergey A. Makarov**, MD, PhD]; e-mail: ortopedniir@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

Агзамов Джахангир Салимович, д.м.н. [**Jahangir S. Agzamov**, MD, PhD]; e-mail: dr.agzamov@gmail.com

Исмаилов Халид Габирович [**Khalid G. Ismailov**]; e-mail: Ismailov_endo@mail.ru

Зар Вадим Владимирович, к.м.н., в.н.с. отделения травматологии и ортопедии [**Vadim V. Zar**, MD, PhD]; e-mail: Vzar@list.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4021-798X>

Долженкова Елена Александровна [**Elena A. Dolzhenkova**]; e-mail: 79109012823@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4992-7953>

Политова Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры [**Natalia N. Politova**, MD, PhD]; e-mail: nnpolitova@yandex.ru