© А.В.Смирнов, 1997 г.
УДК 616-003.821:616.61-008.64-036.12:615.38

А.В.Смирнов

АМИЛОИДОЗ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, амилоидоз.
Key words: chronic renal failure, hemodialysis, amyloidosis.

Введение

Данная специфическая форма амилоидоза впервые была описана в 1980 г. и получила название амилоидоза, ассоциированного с диализом (ААД) (dialysis-associated amyloidosis) [3]. Амилоидозная субстанция имеет тропность к сухожилиям, периартикулярным структурам, эпифизам длинных трубчатых костей, межпозвоночным дискам [20], что определяет клинику заболевания (таблица). Лишь в единичных наблюдениях находили периваскулярные амилоидозные отложения во внутренних органах, в том числе в почках [9, 24].

Клинические проявления амилоидоза, ассоциированного с диализом

Синдром	Клинические проявления
Синдром запястного канала	Тендовагиниты сгибателей пальцев рук
Деструктивная артропия	Плечелопаточный периартрит Деструктивная спондилоартропатия Поражение прочих суставов
Остеопатии	Кистозные поражения костной ткани Патологические переломы костей

Патогенез ААД

В составе амилоидозных фибрилл у больных с АДД биохимически был идентифицирован β_2-микроглобулин (β_2-МГ) и его фрагменты [25]. Участие данного протеина в формировании амилоидозных фибрилл было экспериментально доказано в опытах in vitro [15]. β_2-МГ представляет собой полипептид с молекулярной массой 11 800 Д, имеющий шаровидную форму и состоящий из 100 аминокислот [1]. Белок синтезируется в лейкоцитах, лимфоцитах и макрофагах под воздействием цитокинов (интерлейкин-1) и секретируется в кровь в свободной форме [1, 25]. Далее β_2-МГ фильтруется в клубочке, а затем на 99,9% реабсорбируется проксимальными канальцами [25]. Последнее обстоятельство используется в практических целях для дифференциации клубочковой и канальцевой протеинурии и, в частности, для диагностики тубулоинтерстициальных заболеваний почек [1]. При хронической почечной недостаточности (ХПН), вследствие нарушения элиминации β_2-МГ почками, концентрация белка в сыворотке крови, составляющая в норме 1,5 - 2 мг/л, увеличивается до 20 - 100 мг/л [18]. У больных с ХПН, получающих лечение гемодиализом, помимо ретенции β_2-МГ, отмечается увеличение синтеза протеина лимфоцитами и макрофагами под действием цитокинов (главным образом, интерлейкина-1), высвобождающихся в кровь в результате плохой биосовместимости диализных мембран [25]. Показано, что при использовании диализаторов с купрофановой мембраной уровень β_2-МГ особенно высок и нарастает по мере увеличения сроков терапии гемодиализом [4, 11]. Применение диализаторов с синтетической мембраной (полисульфон, полиакрилнитрит, PMMA), на поверхности которых сорбируется β_2-МГ, сопровождается снижением уровня амилоидогенного протеина в плазме крови,

однако нет данных, что это останавливает прогрессирование заболевания [25, 27]. Тем не менее, больные, которые с самого начала получали лечение с использованием диализаторов с синтетической мембраной, имели более низкую частоту ААД по сравнению с теми пациентами, у которых применялись диализаторы с целлюлозными мембранами [27]. Варианты терапии с высокой скоростью ультрафильтрации (гемофильтрации, гемофильтрация) сопровождаются эффективным снижением концентрации β_2-МГ, однако этого недостаточно для компенсации увеличенного синтеза белка [11, 25].

По аналогии с другими формами амилоидоза (АА-амилоидоз) высказываются предположения, что у больных на гемодиализе имеются системные или местные первичные нарушения протеолиза, в результате чего происходит накопление промежуточных продуктов распада β_2-МГ, обладающих повышенной способностью к формированию амилоидных фибрилл [21, 25]. Нарушение местных процессов деградации β_2-МГ может быть обусловлено повышенной активностью антипротеазных систем и, в частности, быть связано с увеличением плазменного содержания α_2-макроглобулина у больных на гемодиализе [2]. Данная белковая фракция, обладающая антипротеазной активностью, в повышенных концентрациях была обнаружена в местах отложений амилоида [5].

Активация комплемента и высвобождение цитокинов лимфоцитами в результате их контакта с диализной мембраной, может приводить к местным воспалительным реакциям, сопровождающимся повышенной функцией фибробластов и изменениями в составе матрикса соединительной ткани [25]. В эксперименте введение β_2-МГ крысам с уремией сопровождалось формированием амилоидной субстанции только в случае искусственной индукции местного воспаления [25].

В синовиальных оболочках у больных на гемодиализе выявляются накопления солей алюминия и железа, что может приводить к высвобождению свободных радикалов, усилению пероксидации и облегчает отложение β_2-МГ [6, 15].

Возрастные изменения в составе коллагена и гликозоаминогликанов облегчает образование β_2-МГ-амилоидных фибрилл [25]. По-видимому, с этим фактом связана повышенная частота выявления амилоидоза у пожилых лиц на гемодиализе [27]. Основные звенья патогенеза ААД суммированы на рисунке.

Клинические проявления амилоидоза, обусловленного гемодиализной терапией

Основные клинические формы ААД приведены в таблице. Частота выявления ААД и выраженность его клинических проявлений зависят от длительности гемодиализной терапии [25]. Первые клинические и рентгенологические симптомы ААД отмечаются в течение первых 4 - 8 лет от начала гемодиализа, спустя 10 лет амилоидоз регистрируется у 70%, через 15 лет у 90% и практически у 100% после 20 лет лечения гемодиализом [10, 12]. Наиболее часто амилоидоз поражает пациентов, у которых гемодиализ был начат в возрасте 50 лет и старше [27].

Синдром запястного канала

Данный синдром является наиболее частым и типичным клиническим проявлением ААД. Амилоидные массы, откладываясь в связочном аппарате кистей рук, особенно в поперечной связке, сдавливают медиальный первичный ствол [19]. Синдром, как правило, двусторонний и отличается неуклонным прогрессированием. Клиническая симптоматика представлена болями, которые усиливаются ночью и во время процедур гемодиализа. Больные также жалуются на онемение, парестезии и гиперстезии большого, указательного и среднего пальцев кистей рук. Может развиваться амиотрофия. Местное применение анестетиков, глюкокортикоидов или прием нестероидных противоспалительных препаратов внутрь дает лишь кратковременный эффект. Наиболее эффективно хирургическое лечение, при котором производится декомпрессия нервных стволов [12, 19, 20].

Деструктивная артропатия

Деструктивная артропатия характеризуется вовлечением в процесс крупных, средних и реже мелких суставов. Поражаются плечевые, коленные, бедренные, локтевые, лодыжечные суставы, мелкие суставы кистей рук и межпозвонковые диски. Наиболее типично поражение плечелопатной зоны (плечелопаточный периартрит). Воспаление начинается с одной стороны, однако быстро вовлекается в процесс противоположный сустав. Клиническая симптоматика представлена характерными для воспаления периартикулярных тканей

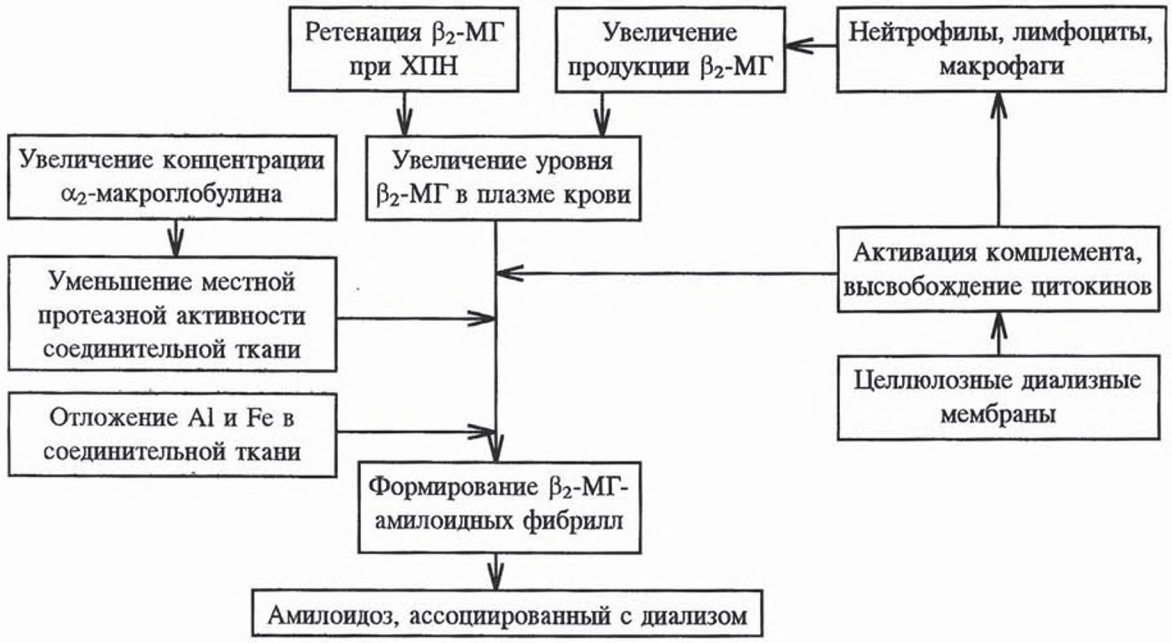

Схема патогенеза амилоидоза у больных с ХПН, получающих лечение гемодиализом.

признаками, может отмечаться накопление внутрисуставной жидкости. Аспирированная жидкость имеет невоспалительный характер: она светлая, стерильная, количество клеточных элементов от 50 до 5000 в мм^3, уровень глюкозы и белка в норме. Иногда с диагностической целью производят окраску конго-рот осадка аспирированной внутрисуставной жидкости на присутствие амилоидной субстанции, однако отрицательный результат не исключает диагноза [6, 7, 14, 19, 20]. Рентгенологически выявляются субхондральные лакуны и отмечается сужение внутрисуставной щели. В выраженных случаях развивается анкилоз сустава и возможны патологические внутрисуставные переломы. В прошлом данное поражение суставов чаще всего связывалось с явлениями вторичного гиперпаратиреоза [7, 14, 19, 20, 25].

Ранее в процесс вовлекается позвоночник с развитием деструктивной спондилоартропатии [22]. Иногда возникает псевдоопухолевое поражение краниоцервикального сочленения, что является причиной серьезных неврологических нарушений. Данную форму деструктивной артропатии также трудно дифференцировать со вторичным гиперпаратиреозом [8].

Возможности лечения амилоидной артропатии нельзя признать удовлетворительными. Применение глюкокортикоидов и нестероидных противоспалительных препаратов в острой фазе воспаления дает лишь временный эффект и не способно остановить прогрессирование болезни. В далеко зашедших стадиях показано хирургическое лечение, заключающееся в синовиаэктомии с применением внутрисуставной артроскопической техники или проведение открытой хирургической операции [25]. Применение высокопроницаемых или синтетических мембран, хотя и приводит к снижению плазменной концентрации амилоидогенного протеина, не в состоянии приостановить прогрессирование болезни. Наиболее оправданной является практика подбора соответствующей мембраны с самого начала лечения гемодиализом, особенно в группе пациентов с высоким риском развития ААД, т.е. у лиц старше 50 лет [27]. В настоящее время предложены специальные сорбционные колонки для β_2-МГ, позволяющие проводить прямую гемоперфузию (гемосорбцию), однако практического опыта в этом направлении пока не накоплено [13]. Альтернативным методом лечения является трансплантация почки, после которой уровень β_2-МГ в плазме крови нормализуется и исчезают клинические симптомы, однако гистологические проявления амилоидоза остаются [23].

Остеопатии

Рентгенологически характеризуются кистозными поражениями костей и развитием патологических переломов. Выявляется абсолютная корреляция между наличием костных кист и отложениями β_2-МГ-амилоидных депозитов в синовиальной оболочке, в связи с чем ренгенологическое выявление кистозного поражения костей считается патогномоничным для ААД [28]. Рентгенологические симптомы являются наиболее ранними проявлениями амилоидной остеопатии и определяются задолго до возникновения болей или патологических переломов. Самым характерным рентгенологическим признаком является появление субхондральных кист в костях запястья, предплюсны, эпифизах плечевых, бедренных, дистальных головках лучевой и малоберцовой костей, надлобковом сочленении [16]. Наиболее патологичным считается наличие множества кист, которые не обязательно сочетаются с субпериостальной резорбцией кости. Кисты постепенно увеличиваются в размерах и иногда из отложений амилоида формируются опухолеподобные массы [7]. Кистозное перерождение костной ткани может приводить к патологическим переломам, которые у гемодиализных больных срастаются очень медленно, возможно из-за того, что β_2-МГ подавляет функцию остеобластов и замедляет процессы кальцификации [17]. Несмотря на то, что описываемые костные поражения являются весьма характерными для ААД, достоверная диагностика осуществима только при одновременном гистологическом подтверждении отложений β_2-МГ-амилоидных масс [26].

Дополнительные методы диагностики ААД

Утолщение суставной капсулы и сухожилий плечевых и бедренных суставов может свидетельствовать о местном отложении амилоида и распознается с помощью ультразвукового исследования. Метод неспецифичен, но его применение помогает в комплексной диагностике ААД [25]. Наиболее существенную диагностическую информацию получают с помощью морфологического и иммуногистологического исследования тканей (околосуставной, костной), полученных при биопсии. Однако и в этом случае возможны ошибки, обусловленные неправильным забором материала [25].

Рутинная сцинтиграфия скелета с использованием меченых пиро- и дифосфатов малоинформативна для диагностики ААД. Более перспективными являются современные модификации радиоизотопного исследования. В частности, заслуживает внимания методика, разработанная в 1988 г. и заключающаяся в выполнении сцинтиграфии после введения больному меченого амилоидного Р-компонента. Метод используется для диагностики всех форм амилоидоза, и применим для верификации ААД [25]. С помощью данной методики выявляются отложения β_2-МГ-амилоида в костях запястья, лодыжках. Однако, по непонятным пока причинам, метод малоинформативен для выявления отложений β_2-МГ-амилоида в плечевых и бедренных костях. Кроме того, при его использовании получены данные о частом вовлечении в процесс селезенки, что не подтверждается гистологически и может быть отнесено к ложно положительным результатам [25].

В 1989 г. исключительно для больных с ХПН была предложена модификация сцинтиграфии, производимой после введения пациенту ^{131}I-β_2-микроглобулина. Метод является высокоспецифичным, что доказано при одновременном проведении гистологических и иммуногистохимических исследований, обладает большей разрешающей способностью по сравнению с рутинной диагностикой [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Голованова О.Е., Резников Ю.П., Максимов Н.А. и др. β_2-микроглобулин сыворотки крови и моче у больных интерстициальным поражением почек // Тер.арх.-1986.-Т.58. ,N 8.-С.27-29.

2. Argiles A., Kerr P.G., Mion C., Atkinss R.C. Serum alpha-2-macroglobulin levels increase during dialysis independent of the membrane used // Nephrol.Dial.Transplant.-1992.- Vol.7.-P.748.

3. Assenat H., Calemard E., Charra B. et al. Hemodialyse syndrome du canal carpien et substance amyloide // Nouv.Presse Med.-1980.-Vol.9.-P.1715.

4. Bommer J., Seelig R., Geerlings W. et al. Determinants of plasma beta-2-microglobulin concentration: possible relation to membrana biocompatibility // Nephrol.Dial.Transplant.-1987.-Vol.2, N 1.-P.22-25.

5. Campistol J.M., Shirahama T., Abraham C.R. et al. Demonstration of plasma proteinase inhibitors in B-20 microglobulin amyloid deposits // Kidney Int.-1992.-Vol.42.-P.915-923.

6. Cary N.R., Sethi D., Brown E.A. et al. Dialysis artheropathy: amyloid or iron? // Br.Med.J.-1986.-Vol.293, N 6559.-P.1392-1394.

7. Casey T.T., Stone W.J., Diraimondo C.R. et al. Tumoral amyloidosis of bone of beta-2-microglobulin origin in association with long-term hemodialysis. A new type of amyloid disease // Hum.Pathol.-1986.-Vol.17.-P.731-738.

8. Deforges-Lasseur C., Combe C., Cernier A. et al. Destructive spondyloarthropathy presenting with progressive paraplegia in a dialysis patient. Recovery after surgical spinal cord decompression and parathyroidectomy // Nephrol. Dial. Transplant.-1993.-Vol.8.-P.180-184.

9. Fitzmaurice R.J., Bartley C., McClure J., Ackrill P. Emmunohistological charactirisation of amiloid deposits in renal biopsy specimens // J.Clin.Pathol.-1991.-Vol.44.-P.200-210.

10. Floege J., Burchert W., Brandis A. et al. Imaging of dialysis-related amiloid (AB-amyloid) deposits with ^{131}-I-β_2-microglobulin // Kidney Int.-1990.-Vol.38.-P.1169-1176.

11. Floege J., Granolleras C., Bingel M. et al. Beta-2-microglobulin kinetics during haemodialysis and haemofiltration // Nephrol. Dial. Transplant.-1987.-Vol.1, N 4.-P.223-228.

12. Gejvo F., Homma N., Arakawa M. Carpal tunnel syndrome and Beta-2-microglobulin-related amyloidosis in chronic hemodialysis patients. // Blood Purification.-1988.-Vol.6.-P.125-131.

13. Gejvo F., Homma N., Hasegawa S., Arakawa M. A new therapeutic approach to dialysis amyloidosis: Intensive removal of Beta-2-microglobulin with adsorbent column // Artif.Organs.-1993.-Vol.17.-P.240-243.

14. Goldstein S., Winston E., Chung T.J. et al. Chronic arthropathy in long term hemodialysis // Amer.J.Med.-1985.-Vol.78.-P.82-86.

15. Hamdy N.A.T. The spectrum of renal bone disease // Nephrol. Dial. Transplant.-1995.-Vol.10, Suppl 4.-P.14-18.

16. Homma N., Gejyo F., Kobayashi H. et al. Cystic radiolucencies of carpal bones, distal radius and ulna as a marker for dialysis associated amyloid osteoarthropathy // Nephron.-1992.-Vol.62.-P.6-12.

17. Kataoka H., Gejvo F., Yamada S. et al. Inhibitory effects of beta-2-microglobulin on in vitro calcification of osteoblastic cells // Biochem. Biophys. Res. Commun.-1986.-V.141, N6.-P.360-366.

18. Katzman J.A., Griep P.R., O'Fallon W.M., Kyle R.A. Serium beta-2-microglobulin // Mayo Clin. Proc.-1986.-V.61.-P.752.

19. Klinman K.S., Cooburn J.W. Amyloid syndromes associated with hemodialysis // Kidney Int.-1989.-V.35.-P.567-575.

20. Koch K.M. Dialysis-related amyloidosis // Kidney Int.-1992.-Vol.41.-P.1416-1429.

21. Linke R.P., Hampl H., Lobeck H. et al. Lysine-specific cleavage of beta-2-microglobulin in amyloid deposits associated with hemodialysis // Kidney Int.-1989.-Vol.36.-P.675-681.

22. Maruyama H., Gejyo F., Arakawa M. Clinical studies of destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients // Nephron.-1992. -Vol.61.-P.37-44.

23. Nelson S.R., Sharpstone P., Kingswood J.C. Does dialysis-associated amyloidosis resolve after transplantation ? // Nephrol. Dial. Transplant.-1993.-Vol.8.-P.369-370.

24. Ogawa H., Saito A., Hirabayashi N., Hara K. Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients // Clin. Nephrol.1987.-Vol.28,N4.-P.199-204.

25. Schaeffer J., Floege J., Ehlerding G., Koch K.M. Pathogenetic and diagnostic aspects of dialysis-related amyloidosis // Nephrol. Dial. Transplant.-1995.-Vol.10, Suppl.3.-P.4-8.

26. Sole M., Cardesa A., Palacin A. et al. Morphological and immunohistochemical findings in dialysis-related amyloidosis. An analysis of 16 cases // Appl. Pathol.- 1989.-Vol.7.-P.350-360.

27. Van Ypersele de Strihou C., Jadoul M., Malghem J. et al. Effect of dialysis membrane and patient's age on sings of dialysis-related amyloidosis // Kidney Int.-1990.-Vol.39.-P.1012-1019.

28. Zingraff J., Bardin T., Noel L.H. et al. Occurence of beta-2-microglobulin amyloid deposits in sternoclavicular synovin of chronic hemodialysis patients // Amer. Soc. Neph. Abstracts.-1987.-95A.