

Е.В. Полухина

**УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА АССОЦИИРОВАННОГО С ДИАЛИЗОМ АМИЛОИДОЗА****КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия**

Проведена оценка возможностей ультразвукового метода в диагностике ассоциированного с диализом амилоидоза (АДА) у пациентов на диализе. Проанализированы взаимосвязь наличия АДА и особенности изменения ультразвуковой картины суставов. Отмечено более частое вовлечение в патологических процесс плечевых (92,9 %) и тазобедренных суставов (64,3 %). Приведенные данные указывают на высокую информативность данных ультразвукового исследования в выявлении АДА, что позволяет во многих случаях обойтись без других методов визуализации.

**Ключевые слова:** ультразвуковая диагностика, хроническая болезнь почек, диализ, амилоидная артропатия

**ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF THE DIALYSIS-RELATED AMYLOIDOSIS**

E.V. Polukhina

**Postgraduate Institute For Public Health Workers, Khabarovsk, Russia**

Dialysis-related amyloidosis (DRA) is a serious complication arising in the context of long-term hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. DRA predominantly involves the osteoarticular system and is clinically manifested by erosive and destructive osteoarthropathies and carpal tunnel syndrome. The aim of this study was to establish distinguishing features of the DRA in dialysis patients by using ultrasound. Joints and soft tissues of 200 patients with chronic kidney disease receiving dialysis were studied by ultrasound. Fourteen patients (7,0 %) had clinically and radiologically evident, biopsy proven DRA. In this group of patients, all patients were receiving hemodialysis for an average of 168 months. There was positive correlation found between dialysis duration and presence of DRA ( $R_s = 0,667$ ;  $p < 0,001$ ). The relationship between presence of DRA and discovered joints changes using ultrasound is analyzed. More frequent involvement in the pathological process shoulder (92,9 %) and hip joints (64,3 %) was noted. There were statistically significant differences in rotator cuff thickness and hip joint anterior synovial space thickness in patients with DRA compare to general group ( $p < 0,001$ ). Ultrasound is a highly informative method of diagnosing DRA in patients with end-stage renal disease. It provides detailed soft tissue and joint description substituting other imaging modalities.

**Key words:** ultrasound diagnostics, chronic kidney disease, dialysis, amyloidarthropathy

**ВВЕДЕНИЕ**

Ассоциированный с диализом амилоидоз (АДА) является серьезным осложнением, развивающимся у больных с хронической болезнью почек (ХБП) 5-й стадии, находящихся на заместительной почечной терапии [2, 14]. В середине 80-х гг. XX в. стало известно, что основным компонентом амилоидных фибрилл при данном типе амилоидоза является  $\beta_2$ -микроглобулин, в норме экскретируемый почками. В условиях уремии уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в плазме крови многократно повышается, что приводит к его избыточному накоплению и формированию отложений амилоида преимущественно в периапартулярных тканях [13, 14]. Одним из наиболее типичных клинических проявлений АДА, часто требующим хирургического лечения, является синдром карпального канала, возникающий вследствие отложения депозитов амилоида по ходу карпальной связки с компрессией срединного нерва [2, 8]. В отличие от других разновидностей амилоидоза, висцеральные поражения при АДА малохарактерны и чаще возникают на поздних стадиях заболевания [4].

Признанным методом диагностики АДА является биопсия синовиальной оболочки или фрагментов карпальной связки, демонстрирующая положительное окрашивание конго красным [10]. Однако биопсия является инвазивным методом, который не может широко применяться из-за травматичности и воз-

можности осложнений, что делает актуальным поиск альтернативных неинвазивных методов диагностики этой патологии. Ультразвуковой метод привлекает внимание исследователей вследствие неинвазивности, отсутствия лучевой нагрузки на больного, проведения исследования в режиме реального времени, а также минимальных экономических затрат на исследование в связи с возможностью отказа от ряда других сложных и дорогостоящих диагностических методов. Однако сведения, имеющиеся в литературе относительно диагностики АДА с помощью ультразвука у пациентов с почечной недостаточностью, немногочисленны и неоднозначны [6, 9, 11, 12].

**Цель работы:** оценка возможностей ультразвукового метода в диагностике АДА у пациентов с ХБП 5-й стадии, находящихся на заместительной почечной терапии.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Было обследовано 200 пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих заместительную почечную терапию в отделении хронического гемодиализа и пересадки почки КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.И. Сергеева» Минздрава Хабаровского края. Возраст больных составил от 18 до 73 лет, мужчин было 87 (43,5 %), женщин – 113 (56,5 %). Срок диализной терапии составил в среднем 61,0 мес. (0,5–228,0 мес.). На гемодиализе находились 123

(61,5 %) пациента, на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе – 77 (38,5 %) пациентов.

Больным проводилось клинико-лабораторное обследование с определением уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), кальциево-фосфорного произведения (Са×Р). Ультразвуковое исследование мягких тканей и суставов было выполнено на аппарате LogiqE9 (GE Healthcare, США) высокочастотным линейным датчиком (6–15 МГц). Группа с АДА, подтвержденным биопсией, а также с клиническими и рентгенологическими проявлениями АДА включала 14 пациентов (7,0 %), из них 5 мужчин и 9 женщин. Все пациенты получали лечение гемодиализом.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Большинство количественных показателей не подчинялись нормальному распределению, поэтому были использованы методы непараметрической статистики. Параметры представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (5–95-й процентиля). Для оценки статистической значимости количественных различий использовался критерий Манна – Уитни. Для анализа взаимосвязи количе-

ственных признаков использовался корреляционный метод Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика обследованных пациентов приведена в таблице 1.

Пациенты с проявлениями амилоидной артропатии находились на заместительной почечной терапии дольше, чем в среднем в общей группе ( $p < 0,001$ ). Выявлена прямая зависимость развития проявлений АДА с длительностью нахождения на диализе ( $R_s = 0,667$ ;  $p < 0,001$ ). Обращало на себя внимание преобладание в группе с АДА больных со значениями иПТГ  $< 150$  пг/мл (50,0 %), что, как известно, ассоциируется с адинамической костной болезнью [7].

Больные с АДА чаще предъявляли жалобы на наличие болей в плечевых (92,9 %), тазобедренных (64,3 %) и коленных суставах (50,0 %). 10 из 14 пациентов с АДА на момент осмотра или в анамнезе имели жалобы на боли и онемение пальцев кисти, что было значительно чаще, чем в общей группе ( $p < 0,001$ ).

Результаты ультразвукового исследования пациентов приведены в таблице 2.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Клинико-лабораторные данные	Общая группа (n = 200)	Группа с АДА (n = 14)	p
Возраст (лет)	53 (31–56)	54 (35–63)	NS
Пол (м / ж)	87 / 113	5 / 9	NS
Продолжительность диализа (мес.)	75 (6–196)	168 (96–212)	$< 0,001$
иПТГ (пг/мл)	358 (28,8–2227)	115 (20,5–1392)	$< 0,001$
Са×Р (ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup> )	4,81 (2,54–8,49)	4,82 (2,35–8,49)	NS
ЩФ (ед./л)	105 (53–344)	102 (53–304)	NS
Боли в костях (n (%))	77 (38,5 %)	10 (71,4 %)	0,019
Боли в суставах (n (%))	95 (47,5 %)	12 (85,7 %)	0,006
Онемение пальцев кисти (n (%))	16 (8,0 %)	10 (71,4 %)	$< 0,001$
Патологические переломы в анамнезе (n (%))	11 (5,5 %)	2 (14,3 %)	NS

Таблица 2

Данные ультразвукового исследования суставов пациентов с ХБП 5-й стадии, получающих лечение диализом

Ультразвуковые данные	Общая группа (n = 400)	Группа с АДА (n = 28)	p
Толщина сухожилия двуглавой мышцы плеча (мм)	3,28 (2,4–4,6)	3,8 (3,0–5,13)	$< 0,001$
Толщина сухожилия надостной мышцы (мм)	6,4 (4,9–9,47)	8,0 (6,1–11,05)	$< 0,001$
Толщина сухожилия подлопаточной мышцы (мм)	5,73 (4,14–10,6)	9,54 (7,08–14,1)	$< 0,001$
Расширение полости плече-лопаточного сустава (n (%))	42 (10,5)	17 (60,7)	$< 0,001$
Выпот в субдельтовидно-субакромиальной сумке (n (%))	56(14,0)	21 (75,0)	$< 0,001$
Эрозии головки плечевой кости (n (%))	114 (28,5)	24 (85,7)	$< 0,001$
Шеечно-капсулярное пространство тазобедренного сустава (мм)	6,54 (3,11–21,2)	15,03 (5,66–35,2)	$< 0,001$
Эрозии головки бедренной кости (n (%))	64 (16,0)	17 (60,7)	$< 0,001$
Выпот в подвздошно-поясничной сумке (n (%))	16 (4,0)	7 (25,0)	$< 0,001$
Расширение полости коленного сустава (n (%))	48 (12,0)	11 (39,3)	0,001
Кисты Бейкера (n (%))	13 (3,3)	5 (17,9)	0,002

Более чем у половины пациентов с амилоидной артропатией отмечалось расширение полости плече-лопаточных суставов за счет выпота и пролиферации синовиальной оболочки. У подавляющего числа было выявлено расширение субакромиально-субдельтовидной сумки. У всех пациентов с АДА отмечались изменения сухожилий ротаторной манжеты плечевого сустава в виде увеличения толщины сухожилий (92,9 %), снижения эхогенности (96,4 %), неоднородности структуры (100 %). Ни в одном случае не было отмечено отложений кальция в структуре сухожилий. Обращало на себя внимание более выраженное вовлечение в процесс сухожилия подлопаточной мышцы, что нехарактерно для механических тендинопатий (рис. 1). Толщина сухожилия в некоторых случаях достигала 15 мм (при норме до 6 мм).



**Рис. 1.** Эхограмма плечевого сустава при АДА. Выраженное увеличение толщины сухожилия подлопаточной мышцы (белая стрелка). Расширение полости субдельтовидно-субакромиальной сумки (черная стрелка).

Частой находкой были эрозии головки плечевой и бедренной костей в виде дефектов, достигающих в глубину 7,0 мм, заполненные эхогенными массами (рис. 2).

При оценке состояния тазобедренных суставов отмечалось значимое различие толщины шеечно-капсулярного пространства в группе с АДА, в сравнении с таковой в общей группе ( $p < 0,001$ ).



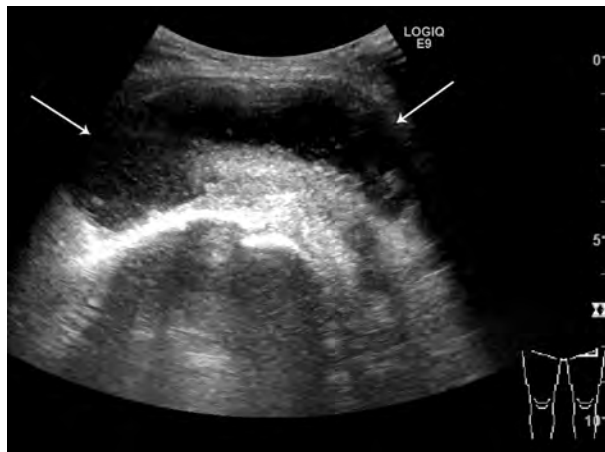
а



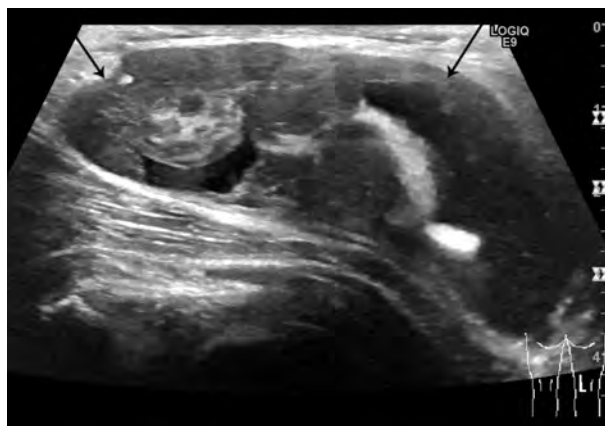
б

**Рис. 2.** Эхограммы плечевого (а) и тазобедренного (б) суставов при АДА. Определяются крупные эрозии костной ткани (стрелки).

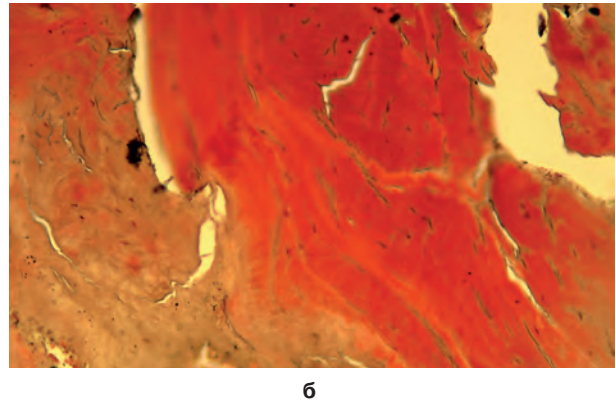
Расширение синовиального пространства достигало 40 мм за счет подкапсульных гипозоногенных масс. В 25 % случаев определялся подвздошно-поясничный бурсит (рис. 3). При ультразвуковом исследовании коленных суставов нередкой находкой при АДА были подколенные кисты, заполненные эхогенными массами (отложения амилоида) (рис. 4).



**Рис. 3.** Эхограмма тазобедренного сустава при АДА. Выраженное расширение полости подвздошно-поясничной сумки (стрелка).



**Рис. 4.** Эхограмма коленного сустава при АДА. Подколенная киста, заполненная амилоидными массами (стрелка).



**Рис. 5.** Эхограмма зоны карпального канала при АДА (а). Отмечается сдавление срединного нерва (черная стрелка). На дне карпального канала определяются экзогенные массы (белая стрелка). Гистологическое исследование фрагментов карпальной связки (б). В соединительной ткани определяются участки отложения амилоида кирпично-красного цвета (окраска конго-рот, ув.  $\times 200$ ).

При ультразвуковом исследовании зоны карпального канала у пациентов, имеющих клинические проявления невропатии срединного нерва, характерным было выявление экзогенных масс без кровотока на дне карпального канала (рис. 5).

#### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

АДА является одним из основных осложнений почечной недостаточности, снижающим качество жизни пациентов, длительно получающих лечение диализом [2, 8, 14]. Уменьшение выведения  $\beta$ 2-микроглобулина в сочетании с увеличением его синтеза и высвобождения приводит к многократному повышению уровня этого белка в сыворотке крови [13]. Отложения амилоидных фибрилл  $\beta$ 2-микроглобулина преимущественно происходят в тканях суставов и костной ткани, что приводит к развитию таких клинических проявлений, как синдром карпального канала, деструктивные артропатии и патологические переломы [2, 5, 8, 14].

Считается, что частота клинических проявлений АДА напрямую зависит от сроков пребывания больных на диализе [8, 14]. Важным фактором также признается возраст пациентов, в том числе и более старший возраст на момент начала заместительной терапии [8]. В нашем исследовании средний возраст пациентов в группе с АДА значимо не отличался от возраста в общей группе (возможно, это связано с малым количеством пациентов), однако продолжительность диализного лечения в группе с АДА была достоверно больше ( $p < 0,001$ ).

АДА рассматривается как один из вариантов нарушений костного и минерального обмена у пациентов с ХБП [7, 14]. В нашем исследовании АДА чаще ассоциировался с низкими значениями иПТГ. Только 5 пациентов из 14 с амилоидной артропатией имели повышенный уровень иПТГ ( $> 300$  пг/мл), остальные 9 пациентов не имели ни клинических, ни лабораторных проявлений вторичного гиперпаратиреоза.

В большинстве случаев процесс начинается с плечевых суставов с выраженными артралгиями и нарушением функции [5]. Часто вовлекаются тазобедренные суставы, нередко встречается спондилоартропатия,

а также поражение мелких суставов запястья [5, 8, 14]. Одним из симптомов является развитие субхондральных костных кист, заполненных массами амилоида, в головке плечевой кости, костях запястья, головке бедренной кости. Такие кисты могут быть бессимптомными, но чаще проявляются оссалгиями и могут приводить к патологическим переломам – особенно характерным является перелом шейки бедра [5, 14].

Рутинный гемодиализ не оказывает существенного влияния на уровень  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке крови. Эффективным методом, позволяющим существенно его снизить, является онлайн-гемодиализ-фильтрация [1]. Еще одним эффективным методом является использование  $\beta$ 2-микроглобулин-абсорбирующих колонок, устанавливаемых последовательно на стандартном диализе [3]. Обычно симптомы амилоидной артропатии быстро регрессируют после успешной трансплантации почки [14]. В некоторых случаях при выраженных клинических проявлениях необходимым является хирургическое вмешательство [15].

«Золотым стандартом» диагностики АДА является биопсия синовиальной оболочки или фрагментов карпальной связки, демонстрирующая положительное окрашивание конго красным, и иммуногистохимия [10]. Однако так как гистологическое подтверждение не всегда возможно, а сам факт повышения уровня  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке крови не всегда указывает на развитие данного осложнения, возникает вопрос об использовании других неинвазивных методов диагностики данного осложнения.

Нами подтверждено более частое вовлечение в патологический процесс при АДА плечевых и тазобедренных суставов. Отмечено достоверное увеличение толщины сухожилий ротаторной манжеты плечевого сустава при АДА с преимущественным вовлечением сухожилия подлопаточной мышцы, а также увеличении капсуло-щечного пространства тазобедренного сустава. Частыми ультразвуковыми находками при АДА были субхондральные костные эрозии, заполненные экзогенным содержимым, выпот в полости суставов и синовиальных сумках с явлениями синовиальной пролиферации.

Проведенное исследование указывает на высокую информативность ультразвукового метода в выявлении АДА у больных с ХБП 5-й стадии, получающих заместительную почечную терапию, что позволяет диагностировать это осложнение, не прибегая к инвазивным методам. Предложенный ультразвуковой скрининг дает возможность отбора пациентов, нуждающихся в проведении онлайн-гемодиализа, являющейся эффективным методом, позволяющим снизить уровень  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке крови.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Васильев А.Н., Губарь Н.Я., Смирнов А.В., Суглобова У.Д. Опыт применения преддилюционной он-лайн гемодиализации у больных с терминальной почечной недостаточностью // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 36–44.
2. Vasiliev AN, Gubar NY, Smirnov AV, Suglobova ED (2008). The experience of use of predilution on-line hemodiafiltration in patients with end-stage kidney failure [Opyt primeneniya predilyutsionnoy on-layn gemodiafil'tratsii u bol'nykh s terminal'noy pochechnoy nedostatochnost'yu]. *Nefrologiya*, 12 (4), 36–44.
3. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Ассоциированный с диализом бета-2-микроглобулиновый амилоидоз // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5. – С. 46–52.
4. Shilo VY, Denisov AY (2003). Dialysis-related  $\beta$ 2-microglobulin amyloidosis [Assotsirovanny s dializom beta-2-mikroglobulinovyy amiloidoz]. *Nefrologiya i dializ*, 5, 46–52.
5. Abe T, Uchida K, Orita H. et al. (2003). Effect of  $\beta$ (2)-microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int.*, 64, 1522–1528.
6. Kaplan B, Martin BM, Livoff A. et al. (2005). Gastrointestinal beta-2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis patients: biochemical analysis of amyloid proteins in

small formalin-fixed paraffin-embedded tissue specimens. *Mod. Pathol.*, 18 (12), 1610–1617.

7. Kelly A, Apostle K, Sanders D et al. (2007). Musculoskeletal pain in dialysis-related amyloidosis. *Can. J. Surg.*, 50 (4), 305–306.
8. Martinoli C, Bianchi S, Prato N et al. (2003). US of the shoulder: non-rotator cuff disorders. *Radiographic*, 23, 381–401.
9. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. (2006). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, 69, 1945–1953.
10. Otsubo S, Kimata N, Okutsu I et al. (2009). Characteristics of dialysis-related amyloidosis in patients on haemodialysis therapy for more than 30 years. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 24, 1593–1598.
11. Papatheodorou A, Ellinas P, Takis F et al. (2010). US of the shoulder: rotator cuff and non-rotator cuff disorders. *RadioGraphics*, 26 (1), e23.
12. Picken MM (2010). Amyloidosis – where are we now and where are we heading? *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 134, 545–551.
13. Sheldon JP, Forrester MD, Learch JT (2005). Imaging of intraarticular masses *Radiographics*, 25, 105–119.
14. Sommer R, Valen GJ, Ori Y. et al. (2000). Sonographic features of dialysis-related amyloidosis of the shoulder. *J. Ultrasound. Med*, 19, 765–770.
15. Uji Y, Motomiya Y, Ando Y et al. (2009). Circulating beta(2)-microglobulin intermediate in hemodialysis patients. *Nephron. Clin. Prac.*, 111 (3), 173–181.
16. Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I et al. (2009). Recent progress in understanding dialysis-related amyloidosis. *Bone*, 45 (1), S39–S42.
17. Yuzawa Y, Kamimura M, Nakagawa H et al. (2005). Surgical treatment with instrumentation for severely destructive spondyloarthropathy of cervical spine. *J. Spinal. Disord. Tech.*, 18, 23–28.

#### Сведения об авторах Information about the authors

**Полухина Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой и функциональной диагностики Института повышения квалификации специалистов здравоохранения (680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел.: 8 (4212) 39-05-45; e-mail: polukhina@inbox.ru)

**Polukhina Elena Vladimirovna** – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Radiology and Functional Diagnostics of Postgraduate Institute For Public Health Workers (680009, Khabarovsk, ul. Krasnodarskaya, 9; tel.: +7 (4212) 39-05-45; e-mail: polukhina@inbox.ru)