

А. А. АЙВАЗЯН

ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА

Разработаны принципы патогенетической терапии амилоидной болезни. Решающим фактором в комплексной терапии амилоидоза является иммунорегулирующая терапия. Предлагаются конкретные препараты и методы их применения.

В последнее десятилетие имеются определенные достижения в профилактике и лечении амилоидоза. Однако многие вопросы патогенетической терапии остаются окончательно не решенными. Вместе с тем амилоидоз является достаточно распространенным заболеванием, особенно в нашей республике, в связи с периодической болезнью, которая дает большой процент осложнений амилоидозом (23—41%).

Прогрессирующее течение амилоидоза, напоминающее злокачественный опухолевый процесс, обосновало общепризнанный фатальный прогноз этой патологии. Однако достижения современной иммуногенетики и гистохимии дали основание наметить определенные пути к предупреждению и лечению амилоидоза.

Изучение вопросов этиологии, патогенеза и лечения амилоидного нефроза у 461 больного, результаты экспериментальных исследований, изучение историй болезни 9877 больных, страдающих этиологическими для амилоидоза заболеваниями (в том числе 1036 больных периодической болезнью) и 1466 протоколов секционных случаев, изучение клеточного и гуморального иммунитета при ПБ и амилоидозе [1, 9] наряду с анализом данных современной литературы дали нам основание выдвинуть ряд принципов патогенетической терапии амилоидоза.

При лечении амилоидоза необходимо учитывать, в первую очередь, вариант системного амилоидоза. Согласно современной классификации различают следующие варианты амилоидоза: 1) первичный; 2) наследственный, 3) вторичный и 4) старческий. В генезе первичного и наследственного амилоидоза решающее значение имеют генетические факторы, в генезе вторичного—хронические нагноительно-воспалительные, опухолевые и другие заболевания; старческий амилоидоз больше связан с возрастным фактором.

В практике чаще всего встречается вторичный амилоидоз. При лечении и предупреждении данного варианта амилоидоза важное значение имеет радикальное и быстрое лечение первичных заболеваний. Оперативное и консервативное радикальное лечение хронических нагноительно-воспалительных процессов, удаление злокачественных новообразований, успешное лечение коллагенозов и других заболеваний в ряде случаев приводит к обратному развитию или полному излечению системного амилоидоза.

Однако наши многочисленные клинико-морфологические исследования [2, 5] дают основание считать, что вторичный амилоидоз не является простым осложнением «первичных» заболеваний, как предпола-

глают многие авторы: в его генезе, как и в генезе других вариантов амилоидоза, решающее значение имеют генетические факторы, т. е. предполагается единый генез всех вариантов амилоидоза. Это мнение подтверждается в настоящее время многими исследователями [10, 12]. Ранее обнаруженное нами наличие общего специфического антигена во всех вариантах амилоидоза наряду с другими данными дало нам основание придерживаться унитарной концепции амилоидоза. Н. А. Мухин и соавторы [10] также считают неоправданным предположение о неодинаковом механизме развития различных вариантов амилоидоза, указывая на «обоснованность создания единой концепции системного амилоидоза».

Таким образом, в настоящее время считается обоснованным единый подход к организации превентивной (предупредительной) и патогенетической терапии всех вариантов амилоидоза. Теории диспротеиноза, ферментопатии, гиперфибриногенемии, клеточной локальной секреции амилоидоза и ряд других теорий являются незавершенными, не раскрывают механизмов развития как амилоидоза, так и патоморфологических, клеточных, обменных, иммунологических и других проявлений амилоидной болезни, и поэтому на них не может основываться патогенетическая терапия этого заболевания.

В результате анализа наших исследований [2—5], а также новейших литературных данных [10—12] мы пришли к выводу, что при организации патогенетической терапии амилоидоза целесообразно основываться на иммунологической концепции, которая достаточно полно раскрывает механизмы развития этого заболевания.

Согласно данной концепции решающее значение в патогенезе всех вариантов амилоидоза имеет генетически детерминированная дисфункция клеточного иммунитета (Т-система лимфоцитов). Угнетение функции отдельных субпопуляций Т-системы лимфоцитов, в частности Т-супрессоров и киллеров, ведет к нарушению трехклеточной кооперации иммунитета (Т- и В-лимфоциты и макрофаги), ослаблению контроля за генетическим постоянством организма, усилению мутационного процесса и образованию специфических клонов клеток-амилоидобластов, синтезирующих и секретирующих специфические генетически измененные белки, идущие на построение амилоидного вещества. Предполагается, что угнетение иммунорегулирующей функции Т-супрессоров ведет к повышению активности В-системы лимфоцитов с увеличением пула дисфункциональных В-лимфоцитов, синтезирующих отдельные фрагменты иммуноглобулинов и сывороточного предшественника амилоида (SAA—белок), идущих на построение структуры амилоидных фибрилл [10, 13]. Нарушение функции Т-системы лимфоцитов ведет также к подавлению фагоцитарной активности макрофагов, обуславливая этим ослабление процессов амилоидоклазии и резорбции выпадающего амилоида.

Исходя из вышесказанного, основными средствами патогенетической терапии амилоидоза необходимо считать препараты, которые имеют иммунорегулирующее (иммуномодулирующее) влияние на измененные звенья клеточного и гуморального иммунитета. Такими препаратами можно считать: левамизол, тимозин, печень и ее препараты, аминоксинолины, колхицин и колхамин, продигозан и др.

Левамизол, тимозин, продигозан и другие иммуномодулирующие средства препятствуют амилоидогенезу как в эксперименте, так и в клинических условиях, восстанавливают показатели клеточного иммунитета, в частности повышают функцию Т-системы лимфоцитов. Благоприятное влияние левамизола в сочетании с аминокислотами и усиливающими резорбцию амилоида препаратами (печень и ее препараты и пр.) мы наблюдали в первой и начале второй клинической стадии амилоидного нефроза. Вопросы дозировки и продолжительности применения этого препарата окончательно не разработаны. Применение левамизола в виде монотерапии в запущенных стадиях амилоидоза неэффективно. Необходимо проявлять осторожность при применении этого препарата во избежание тяжелых осложнений (рекомендуется 2 дня в неделю по 150 мг в день).

Имеются весьма обнадеживающие предварительные данные относительно лечения амилоидоза колхицином. Механизм благотворного действия этого препарата не выяснен. Часть авторов объясняет это способностью колхицина подавлять выделение лизосомальных ферментов и дегранулоцитоз, а также снижать гиперфибриногеномию и выделение гистамина. Однако наши данные [4, 5] свидетельствуют, что хороший лечебный эффект колхицина при амилоидозе, как и при ПБ, связан в основном с регуляцией иммунологических процессов (подавление функции В-системы лимфоцитов и амилоидогенеза, стимуляция Т-системы). Колхицин назначается по 1,0—2,0 мг в сутки в течение 2—3 месяцев непрерывно с повторением курса 3—4 раза в год [6]. Однако ряд авторов предпочитают непрерывное лечение колхицином в течение многих месяцев (12—30). Мы рекомендуем длительную поддерживающую терапию колхицином сочетать с препаратами аминокислотного ряда.

Препараты 4-аминокислотного ряда (плаквенил, делагил, ниваквин) подавляют образование мукополисахаридов, ингибируют ряд ферментов, блокируют сульфгидрильные группы (SH), регулируют нуклеиновый обмен и иммунологические процессы, тормозяще действуют на синтез амилоидного белка и амилоидогенез. Эти препараты целесообразно применять в начальных стадиях амилоидоза в сочетании с иммуностимулирующими препаратами. Рекомендуется длительное лечение (в течение 1—2 лет по 1—2 таблетке в день с 15-дневными перерывами через каждые 3—4 месяца во избежание осложнений).

Печень и ее препараты (сирепар, витогепат, де-фуа и пр.) также считаются патогенетическими средствами для лечения амилоидоза, так как они повышают функцию макрофагов, фагоцитоз и усиливают процесс обратной резорбции амилоида—амилоидоклазин, т. е. действуют путем повышения функции клеточного иммунитета. Длительное систематическое применение печени и ее препаратов лежит в основе успешной терапии всех вариантов амилоидоза. Рекомендуется чередовать месячные курсы применения сырой печени (по 50—100 г в сутки) с месячными курсами печеночных препаратов. Такое длительное (годами) лечение в ряде случаев приводит к полному излечению.

Блокирующие свободные сульфгидрильные группы препараты (α -цистеин, глутатион, метионин, унитиол и пр.) задерживают развитие экс-

периментального и клинического амилоидоза. Механизм действия заключается в том, они своими SH-содержащими соединениями блокируют простейшие структурные единицы амилоида, представляющие свободные сульфгидрильные группы. Однако необходимо указать, что применение этих препаратов пока находится в стадии клинического эксперимента.

К патологической терапии относятся также средства, тормозящие образование амилоидных фибрилл. К этим препаратам относится и диметилсульфоксид (DMSO), который блокирует диссоциирующие реагенты и таким образом препятствует образованию амилоидных фибрилл. DMSO при монотерапии и в комплексе с мелфаланом и преднизолоном препятствует амилоидогенезу в эксперименте и клинике.

В литературе имеются противоречивые данные относительно положительного действия глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов (мелфалан, сарколизин, метатрексат, циклофосфан) с преднизолоном или без него. Нашими и литературными данными выявлено отрицательное действие этих препаратов—они способствуют прогрессированию амилоидоза. Положительное влияние их наблюдается лишь при амилоидозе, развившемся при миеломной болезни. Механизм отрицательного действия этих препаратов, видимо, связан с подавлением клеточного иммунитета, а положительное их влияние—с подавлением роста миеломных клеток. Мы рекомендуем эти препараты использовать только в начальных стадиях амилоидоза, в основном при миеломной болезни.

Средствами патогенетической терапии можно считать и препараты, препятствующие соединению фибриллярного белка амилоида с плазменными (SAA) и тканевыми белками и образованию амилоида путем уменьшения тканевой и сосудистой проницаемости—гепарин, дипразин (пипольфен), витамины С, рутин и др. Благоприятное действие гепарина можно объяснить его комплементразрушающим свойством, вследствие чего подавляются процессы образования иммунных комплексов, что имеет непосредственное отношение к нарушению иммунологического гомеостаза и агрегации белковых комплексов.

Подигенный и полипатогенный механизм развития амилоидоза дает основание считать более перспективной комплексную терапию этой болезни, действующую на различные звенья сложной патогенетической цепи амилоидоза. Мы рекомендуем, в частности, одновременное назначение печеночных препаратов (или сырую печень), колхицина (по 1 табл. 2 раза в сутки) и аминоксинолина (по 1 табл. в сутки).

Учитывая многогранное влияние питания на обменные, иммунологические и нейрогуморальные процессы, участвующие в амилоидогенезе, рекомендуется любую фармакотерапию сочетать с разумно организованной диетотерапией (полноценная белковая диета, богатая липотропными веществами и витаминами с ограничением жиров и углеводов).

Кафедра госпитальной терапии
Ереванского медицинского института

Поступила 5/III 1985 г.

ԱՄԻՆՈՒԴՈՋԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵՏԻԿ ԲՈՒԺՄԱՆ ՍԿՋԱՌՈՒՆԲՆԵՐԸ

Մշակված են ամիլոիդոզի տարբեր տեսակների ախտածնության միասնական տեսությունը և բուժման ընդհանուր սկզբունքները, ըստ որում ամիլոիդոզի կոմպլեքսային բուժման հիմքում ընկած է իմունոլոգիական պրոցեսների կանոնավորումը, որը բերում է ամիլոիդոզների ճնշմանը և ամիլոիդ նյութի ներթման պրոցեսների՝ ամիլոիդոլիզիայի ուժեղացմանը: Առաջարկվում են կոնկրետ դեղամիջոցներ և նրանց օգտագործման եղանակները:

A. A. AYVAZIAN

THE PRINCIPLES OF PATHOGENETIC THERAPY OF AMYLOIDOSIS

The principles of pathogenetic therapy of amyloidosis are worked out. The immunoregulating therapy is the decisive factor in the complex treatment of this pathology. The definite preparations and methods of their application are given.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абрамян М. К. Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1980, 2, с. 210.
2. Айвазян А. А. Дисс. докт. Ереван, 1966.
3. Айвазян А. А., Завгсродня А. М. и соавт. Клин. мед., 1977, 2, с. 91.
4. Айвазян А. А., Гуликехчян Н. Г. и соавт. Тер. архив, 1982, 6, с. 125.
5. Айвазян А. А., Пашинян Н. Г. и соавт. Клин. мед., 1982, 1, с. 65.
6. Айвазян А. А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
7. Виноградова О. М. Периодическая болезнь. М., 1973.
8. Виноградова О. М. Первичный и генетический варианты амилоидоза. М., 1980.
9. Завгсродня А. М. Иммунология, 1980, 6, с. 69.
10. Мухин Н. А., Виноградова О. М. и соавт. Тер. архив, 1980, 10, с. 33.
11. Серов В. В., Шапов И. А. Амилоидоз. М., 1977.
12. Cohen A. S. Arther. Rheum., 21, 1, 153.

УДК 616—018—053.2

Е. Х. ТОРОСЯН

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ МНОГОМЕРНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Обобщен опыт применения прикладного статистического анализа на ЭВМ для изучения периодической болезни (ПБ) у детей в сравнении со сходной патологией. Применение факторного анализа выявило некоторые патогенетические взаимосвязи и позволило математически обосновать классификацию клинических вариантов заболевания. С помощью дискриминантного анализа получены решающие правила для проведения дифференциального диагноза между ПБ и клинически сходной патологией.

В последние десятилетия возрос интерес к ряду заболеваний, которые до определенного времени считались «достоянием» отдельных