**СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ УРАЖЕНЬ НИРОК ПРИ ГЕМАТОЛОГІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ**

*Андон’єва Н. М. 1,2, Гуц О. А. 1,2, Дубовик М. Я. 1,2, Лісова Г. В. 1, Колупаєв С. М.1,2, Грушка М. А.1,2, Валковська Т. Л. 1,2, Желєзнікова М. О.1,2*

*1*Харківський національний медичний університет

*2*Обласний медичний клінічний центр урології, нефрології ім. В. І. Шаповала, м. Харків

Ураження нирок при хворобах крові не тільки впливають на якість життя та виживання хворих з мієло- та лімфопроліферативними захворюваннями, але і часто є першими, маніфестними ознаками даних захворювань. Найбільш поширеним захворюванням крові з таким ураження нирок є множинна мієлома.

Множинна мієлома (ММ) - це злоякісна пухлина, морфологічним субстратом якої є плазматичні клітини, що продукують моноклональний імуноглобулін. ММ становить приблизно 1% серед усіх злоякісних пухлин, 13% серед гемопоетичних пухлин. Поширеність множинної мієломи (ММ) коливається від 0,5–1,0 у жителів Азії до 10-12 на 100 тис. осіб серед афроамериканців. В Україні захворюваність ММ становить 2,4 випадки на 100 тис. осіб. ММ — хвороба літніх: менше 2 % хворих молодше 40 років, 15 % пацієнтів молодше 60 років. На жаль, діагноз ММ часто несвоєчасний. У 35% хворих інтервал між появою симптомів і встановленням діагнозу становить більше 3 міс. і у 15 % - більше 6 міс.

У структурі ураження нирок при ММ мієломна нефропатія (МН) становить 60-80%. У 10-20% випадків виявляють AL амілоїдоз, у 5-10% хворих діагностують хворобу депозитів легких ланцюгів (ХДЛЦ). Поряд з цим можливі рідкісні варіанти: парапротеїн-асоційований гломерулонефрит, імунотактоїдна нефропатія, хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит, плазмоклітинна інфільтрація.

Мієломна нефропатія (синоніми циліндр-нефропатія, каст-нефропатія) — найбільш частий варіант ураження нирок при множинній мієломі (ММ), обумовлений секрецією і екскрецією з сечею моноклональних легких ланцюгів (білка Бенс-Джонса), що характеризується утворенням білкових циліндрів в дистальному відділі канальців, розвитком тубулоинтерстициального запалення і фіброзу.

Причина розвитку МН-секреція пухлинними плазматичними клітинами великої кількості моноклональних легких ланцюгів (ЛЦ), екскретованих в просвіт канальців нирок. Эндоцитоз ЛЦ клітинами проксимального канальця супроводжується активацією NF-κb, митоген-активованих протеїнкіназ і викидом прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 6, інтерлейкіну 8, туморнекротичного фактора α, моноцитарного хемоаттрактивного протеїну 1), що призводить до формування інтерстиціального запалення і фіброзу. Досягаючи дистального відділу канальців, ЛЦ зв'язуються з білком Тамма-Хорсфалла і утворюють білкові циліндри. Внаслідок внутрішньоканальцевої обструкції вміст канальців проникає в інтерстицій. Цей процес супроводжується міграцією Т-лімфоцитів і макрофагів, викидом цитокінів (трансформуючого фактора росту-β, інтерлейкіну 4, фактора некрозу пухлини-α), що індукують тубулоінтерстиціальне запалення і фіброз.

Мієломна нефропатія у дебюті викликає гостре пошкодження нирок, проте в подальшому (іноді протягом 2-3 міс) може сформуватися інтерстиціальний фіброз і ХНН. При редукції ЛЦ в результаті хіміотерапії (ХТ) білкові циліндри регресують, що призводить до поліпшення функції нирок. Ступінь оборотності ПН визначається наявністю і виразністю тубулоінтерстиціального фіброзу і ефективністю ХТ.

Діагноз мієломної нефропатії встановлюється на підставі

* наявності ММ і ПН
* швидко прогресуючої ПН
* канальцевого характеру протеїнурії
* секреції моноклональних ЛЦ, що виявляється при імунохімічному дослідженні крові і сечі
* дослідження біоптату нирки методом світлової та імунофлуоресцентної мікроскопії.

Для МН характерна висока секреція моноклональних ЛЦ. Секрецію моноклональних ЛЦ виявляють при дослідженні сироватки і сечі методом імуноелектрофорезу та імунофіксації. Якщо зазначеними методами білок Бенс-Джонса в сироватці не виявляється і вміст його в сечі становить менше 200 мг/добу, а також у пацієнтів з анурією доцільно використовувати кількісне визначення вільних ЛЦ сироватки та їх співвідношення (метод Freelite). Ризик розвитку МН збільшується при концентрації моноклональних вільних ЛЦ в сироватці більше 500-1000 мг/ л, кількості білка Бенс-Джонса в сечі більше 2 г / добу.

Диференціальну діагностику проводять, перш за все, з іншими варіантами ураження нирок при ММ, перш за все з AL - амілоїдозом і ХДЛЦ. При підозрі на AL-амілоїдоз для підтвердження діагнозу необхідно виконати біопсію підшкірно-жирової клітковини, слизової шлунково-кишкового тракту, кісткового мозку. При негативних результатах виконують біопсію нирки. Діагноз нефропатії внаслідок ХДЛЦ встановлюють лише на підставі біопсії нирки. Характерною морфологічною ознакою, що виявляється при світловій мікроскопії, є нодулярний гломерулосклероз.

Індукційну хіміотерапію слід проводити в стаціонарі хворим ММ з НН, у яких: ШКФ менше 50 мл/хв і вік старше 60 років; ШКФ менше 30 мл / хв; важкі супутні захворювання; важкий загальний стан.

Надалі потрібна корекція факторів, що погіршують функцію нирок. Для усунення дегідратації слід виключити застосування діуретинів, при відсутності оліго- і анурії необхідне введення розчину 0,9% хлориду натрію не менше 3 л на добу. Гіпервіскозний синдром потребує виконання 1-3 сеансів плазмаферезу, негайний початок ХТ. Необхідно виключення застосування нефротоксичних препаратів, в т. ч. аміноглікозидів, нестероїдних протизапальних препаратів. Корекція гіпотензивної терапії полягає у відміні препаратів, що знижують ШКФ (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів до ангіотензину).

Для корекції гіперкальціємії використовують кальцитонін, бісфосфонати, показано швидкий початок ХТ. При діаліз залежної ПН гемодіаліз проводять з безкальцієвим концентратом діалізного розчину. Кальцитонін (лосося) вводять п/к в початковій дозі 4 МО/кг кожні 12 год по контролем вмісту кальцію. Можливе збільшення дози до 8 МО / кг кожні 12 год. Бісфосфонати застосовують з корекцією дози залежно від ШКФ.

При гіперкаліемії потрібна дієта з виключенням продуктів з високим вмістом калію (овочі, фрукти, горіхи, сухофрукти, соки, компоти, гриби). При відсутності гіперкальціємії можливе внутрішньовенне введення хлориду або глюконату кальцію. Для переміщення калію всередину клітин використовують глюкозу з інсуліном (250-500 мл 10% розчину глюкози з простим інсуліном), корекцію метаболічного ацидозу.

При вираженому метаболічному ацидозі (зниження рН до 7,12 і нижче) необхідно внутрішньовенне введення 5% розчину бікарбонату натрію в об'ємі 200-400 мл При хронічному метаболічному ацидозі (дефіцит основ більше 5 ммоль/л) призначають підстави перорально (таблетки NaHCO3 або ощелачивающее пиття – 1 ч. л. соди на 1 л води/добу).

Показаннями до початку замісної ниркової терапії (гемодіалізу або перитонеальному діалізу) є ШКФ менше 10 мл/хв, некориговані консервативною терапією водно-електролітні порушення

Ниркова недостатність при ММ – показання до негайного початку ХТ, так як поліпшення функції нирок можливе лише при редукції пухлини. При необхідності ХТ слід проводити одночасно з гемодіалізом або перитонеальним діалізом. У лікуванні ММ з ПН слід використовувати режими ХТ, які дозволяють досягти швидкого і максимального гематологічного відповіді.

 Терапією 1-ї лінії є трикомпонентні програми VCD (бортезоміб, циклофосфамід, дексаметазон) або PAD (бортезоміб, адріабластин, дексаметазон). Дози препаратів, що використовуються в цих програмах, не редукуються при НН.

Хворі ММ з діаліз-залежною НН характеризуються найгіршим прогнозом. У цій категорії хворих відзначається найбільш висока рання летальність – 30-50%, зниження загальної виживаності. Проте, ранній початок інтенсивної ХТ дозволяє отримати ниркову відповідь і припинити проведення ГД у 25-29% хворих.

При відсутності ниркової відповіді після двох курсів ХТ показано формування постійного судинного доступу-артеріовенозного анастомозу (в міжкурсовій перерві). При досягненні повної ремісії або дуже хорошою часткової ремісії хворих віком до 65 років незалежно від функції нирок при відсутності протипоказань необхідно направляти в трансплантаційний центр.

Рання діагностика ММ, в тому числі рецидивів захворювання, передбачає своєчасне початок ХХ, тим самим запобігаючи подальше пошкодження нирок. Слід зазначити важливість оцінки екскреції з сечею білка Бенс-Джонса при діагностиці рецидиву. У 5-15% ММ відзначається в період рецидиву наростання секреції і екскреції тільки моноклональних легких ланцюгів без зміни вмісту цілих моноклональних імуноглобулінів. До профілактичних заходів відноситься адекватна гідратація з прийомом рідини не менше 3 л/день, неприпустимість застосування нефротоксичних препаратів, діуретиків.

Таким чином, лікування мієломної нефропатії є комплексною проблемою, яку необхідно вирішувати тільки спільними зусиллями гематолога і нефролога. Ведення нефрологом хворих з МН має бути постійним, незважаючи на досягнення гематологічних ремісій і можливе тимчасове відновлення функції нирок.