**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ УРЕМІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ОНКОПАТОЛОГІЇ**

*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, Валковська Т. Л. 1,2, Олянич С. О.1*

*1*Харківський національний медичний університет

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

Тісний зв'язок ураження нирок зі злоякісними новоутвореннями відомий вже кілька століть і досі, враховуючи широку поширеність онкологічної патології, являє собою одну з найактуальніших проблем внутрішньої медицини. З одного боку, значна частина онкологічних хворих має асоційовані з основним захворюванням нефропатії, зумовлені як прямим, так і непрямим впливом пухлин, а також розвитком ряду неспецифічних реакцій. З іншого, доведено підвищений ризик розвитку різного роду злоякісних пухлин у пацієнтів з вже існуючою хронічною хворобою нирок (ХХН).

Ураження нирок внаслідок пухлинного процесу можна розділити за механізмом розвитку на декілька груп, а саме:

1) Ураження, викликані механічним (прямим) впливом пухлини (проростання ниркової паренхіми [солідні пухлини, метастази], інтерстиціальна інфільтрація [лімфоми, гострий лімфобластний лейкоз], обструкція сечових шляхів, здавлення ниркових судин).

2) Паранеопластичні нефропатії (паранеопластичні гломерулонефрити, амілоїдоз [АА- і AL-типу], синдром Фанконі);

3) Ураження, індуковані терапією пухлин (гострий канальцевий некроз, синдром лізису пухлини, нефролітіаз і уратна нефропатія, радіаційний нефрит, гострий і хронічний лікарський тубулоінтерстиціальний нефрит [цисплатин, анальгетики, антибіотики та ін.], тромботична мікроангіопатія і мезангіолізис [циклоспорин, вінбластин, мітоміцин]).

4) Ураження, зумовлені метаболічними факторами (гостре ниркове пошкодження [гіперкальціємія, гіперурикемія та ін.], нефрокальциноз, електролітні порушення [сільвтрачаюча, гіпокаліємічна нирка], САSТ-нефропатія, тромбоз судин нирки, ДВС-синдром).

В цілому нефропатії, що виникають de novo у онкологічних хворих, традиційно діляться за течією - на гострі і хронічні, по переважному ураженню - на клубочкові, канальцеві і судинні. Гострі порушення відповідно до основного патогенетичним механізмом поділяють на пре- і постренальні, ренальні судинні і паренхіматозні. Часто в патогенезі більшості асоційованих з пухлинами нефропатій беруть участь відразу декілька факторів, що взаємно посилюють шкідливу дію один одного. Тому ряд уражень нирок при пухлинах не завжди можна чітко віднести до будь-якої виділеної за механізмом розвитку групі нефропатій.

Тромботичне ураження нирок, що залучає артеріальне і венозне русло, може бути обумовлено як паранеопластичною тромбофілією, так і впливом цілого ряду лікарських препаратів (циклоспорин, вінбластин, мітоміцин, моноклональні антитіла до судинного ендотеліального фактору росту - VEGF). Посилюючим фактором у всіх ситуаціях може служити нефротичний синдром, електролітні порушення або гіповолемія в результаті блювоти або поліурії. Прогностично важливими для пухлинних хворих є гостре ниркове пошкодження (ГНП), ятрогенні і паранеопластичні ураження нирок, що часто зустрічаються в практиці інтерністів.

СЛП розвивається, в основному, при спонтанній загибелі пухлинних клітин швидкозростаючих пухлин або лізису пухлинних клітин, індукованому хіміотерапією, застосуванням іонізуючого опромінення, емболізацією судин або радіочастотною аблацією пухлини, введенням моноклональних антитіл (рітуксімаб), інтерферону.

Іншою причиною розвитку ГНП у онкологічних хворих є гіперкальціємія вище 2,75-2,8 ммоль/л. Вона реєструється у 15-40% пацієнтів з поширеними пухлинами, найбільш часто зустрічається при мієломній хворобі, раку молочної залози, нирки, легень, сечового міхура, органів голови і шиї, рідше - при лімфопроліферативних захворюваннях. Гіперкальціємія може розвиватися в результаті прямого руйнування кісток метастазами пухлини, а також внаслідок остеолізу і придушення функції остеобластів під впливом секретуюємих пухлинними клітинами паракринних факторів. Надходження в судинне русло іонів кальцію в кількості, що значно перевищує екскреторні можливості нирок, призводить до розвитку важких гомеостатичних порушень, що тягнуть за собою зниження ОЦК, розвиток ГНП і асистолії.

Будь-який інтерніст може зіткнутися з ренальним ГНП, пов'язаним з пухлинною інфільтрацією тканини нирок. Як правило, наблизитися до діагнозу дозволяє УЗД, що виявляє новоутворення (при солідних пухлинах або метастазуванні) та/або збільшення розмірів нирок при лімфопроліферативних захворюваннях. Серед причин ГНП при множинній мієломі лідирує (90% випадків) CAST-нефропатія (циліндр-нефропатія) або «мієломна нирка». Вона розвивається у 30-65% хворих з плазмоклітинними дискразіями в результаті взаємодії великої кількості нереабсорбованих вільних легких ланцюгів імуноглобулінів з білком Тамма-Хорсфалла в дистальних канальцях із їх обструкцією. У хворих, які перенесли хірургічне лікування, в післяопераційному періоді нерідко розвивається преренальне ГНП в результаті ішемічного ушкодження нирок, гострої гіповолемії, синдрому ішемії-реперфузії.

Паранеопластичні нефропатії не пов'язані з безпосередньою пухлинною інвазією або метастатичним ураженням нирок, але опосередковані продукцією пухлинними клітинами біологічно активних субстанцій (антигенів, факторів росту, цитокінів і гормонів) і утворенням антитіл до пухлинних антигенів. Паранеопластичні нефропатії виникають у 2-15% випадків злоякісних пухлин і можуть бути першим проявом захворювання (у 20-45% хворих паранеопластичне ураження нирок виявляють до виявлення пухлини, у 40-55% - одночасно з пухлиною, у 6-15% - після встановлення діагнозу неоплазії).

Найбільш частим (в середньому 11-13%) проявом паранеопластичної нефропатії є нефротичний синдром (НС) (масивна протеїнурія, що веде до гіпопротеїнемії/гіпоальбумінемії і набряків), в основі якого можуть бути різні варіанти нефритів і амілоїдоз. Ймовірність виявлення пухлини як причини НС підвищується з віком і залежить від типу гломерулярного пошкодження. Крім НС можливо також розвиток сечового синдрому і гематурії, що нерідко вимагає проведення ретельного урологічного обстеження.

Більшість варіантів паранеопластичних гломерулопатій, що розвиваються на тлі гематологічних пухлин, обумовлені впливом парапротеїнів і частіше розвиваються при плазмоклітинних дискразіях (у 18% хворих з множинною мієломою (ММ) і у 16% - з безсимптомною мієломою і плазмацитомою). Набагато рідше (5-10%) парапротеїнемічні гломерулопатії пов'язані з кріоглобулінемією (в основному моноклональної, іноді поліклональної). Рідше (менше 4%) при злоякісних лімфомах можливий розвиток гломерулонефриту (ГН) без парапротеїнемії і кріоглобулінемії в результаті аутоімунного пошкодження або дії цитокінів.

Морфологічна картина гломерулонефриту (ГН) з мінімальними змінами найбільш часто асоціюється з хворобою Ходжкіна (42-62%). Крім мінімальних змін можливі й інші варіанти ГН (фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС), швидкопрогресуючий гломерулонефрит (ШПГН) з антитілами до гломерулярным базальних мембран (анти-ГБМ), мембранозна нефропатія (МН), Ig-А нефропатія, інші проліферативні ГН), але вони при хворобі Ходжкіна виявляються набагато рідше. Для іншої групи злоякісних лімфоїдних пухлин, в яку сьогодні об'єднані хронічні лімфолейкози (ХЛЛ) і неходжкінські лімфоми, більш характерно розвиток мезангіокапілярного (МКГН, з кріоглобулінемією або без неї), а також екстракапілярного ГН з півмісяцями (в тому числі з анти-ГБМ антитілами).

Паранеопластичний синдром Фанконі - прояв мієломи, яке може бути першим симптомом захворювання. Він виникає у 30% хворих, в основному при невеликій пухлинній масі або у пацієнтів з «тліючою» мієломою і характеризується порушенням функції проксимальних канальців: ренальным тубулярним ацидозом, аміноацидурією, глюкозурією, фосфатурією, канальцевою протеїнурією, гіпокаліємією, гіпоурікемією, поліурією з розвитком дегідратації і нирковою недостатністю різного ступеня вираженості. При морфологічному дослідженні виявляються кристалічні (голчастої форми) фібрилоподібні включення легких ланцюгів в епітелії проксимальних канальців і тубулярна атрофія.

Лікування паранеопластичних нефропатій пов'язане, в першу чергу, з лікуванням самої пухлини (хірургічне, променеве, хіміотерапія). Ефективна протипухлинна терапія може призвести до зникнення або тривалої ремісії клінічних проявів нефропатії та покращувати загальний прогноз захворювання. Медіана виживання у хворих з високою протеїнурією-4,5 місяці, без неї - 10 місяців. 75% пацієнтів помирають в середньому протягом 1 року після встановлення діагнозу мієломної нефропатії і протягом 3 місяців після встановлення діагнозу неоплазії. Крім тяжкості ураження нирок, прогноз хворих з паранеопластичними нефропатіями визначається залученням інших органів і розвитком серцево-судинних ускладнень.

Успіхи онкології дозволяють у багатьох випадках домогтися курабельності онкологічних захворювань і, якщо не остаточно перемогти хворобу, то надовго відстрочити вирок у мільйонів раніше приречених пацієнтів. Знання лікарями загальної практики всього спектру асоційованих з пухлинами нефропатій, своєчасна їх діагностика та проведення комплексу заходів з профілактики та лікування дозволить загальмувати розвиток ниркової недостатності, відстрочити початок дорогої замісної ниркової терапії та підтримати якість життя цих хворих.