

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ УРАЖЕННЯМ НИРОК

В оглядовій статті розглянуто особливості клінічної картини, діагностики та лікування паранеопластичних синдромів, що супроводжуються ураженням нирок. Підкреслено важливість їх раннього виявлення, оскільки саме вони часто стають причиною смерті серед онкологічних хворих.

Ключові слова: паранеопластичний синдром, ураження нирок, паранеопластичні гломерулопатії.

В обзорной статье рассмотрены особенности клинической картины, диагностики и лечения паранеопластических синдромов, которые сопровождают поражением почек. Подчеркнута важность их раннего выявления, поскольку именно они зачастую становятся причиной смерти среди онкологических больных.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, поражение почек, паранеопластические гломерулопатии.

This review paper considers the peculiarities of clinical presentation, diagnostics, and treatment of paraneoplastic syndromes accompanied by renal irritation. The importance of their early detection is stressed in connection with the fact that they often become the cause of death in oncological patients.

Key words: paraneoplastic syndrome, renal irritation, paraneoplastic glomerulopathies.

Відомо, що онкологічні захворювання характеризуються не лише специфічними симптомами ураження певного органу (больовий синдром, кровотеча, тощо), але і великою кількістю неспецифічних проявів (слабкість, лихоманка, зниження маси тіла та ін.). Такі ознаки та симптоми, які не зумовлені безпосередньою дією первинної пухлини чи її метастазів, отримали назву паранеопластичних синдромів (ПНС). Виділяють декілька патогенетичних механізмів виникнення ПНС. В основі багатьох паранеопластичних процесів лежать гіперергічні імунозапальні реакції реактинового, імунотоксичного та аутоімунного типів, що виникають на чужорідні пухлинні антигени і можуть перехресно реагувати з нормальними тканинами. Іншим патогенетичним механізмом ПНС є ектопічна продукція пухлинними клітинами біологічно активних речовин (гормонів та їх попередників, інтерлейкінів тощо).

Існує група паранеопластичних синдромів, які прямо чи опосередковано викликають порушення функцій нирок, яке зумовлене електролітним дисбалансом, депонуванням комплексів антиген-антитіло у ниркових клубочках, ектопічною секрецією гормонів. Нижче буде розглянуто найпоширеніші ПНС, що супроводжуються ураженням функцій нирок, а саме: паранеопластична гіперкальціємія, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, синдром лізісу пухлини, паранеопластичні гломерулопатії.

Гіперкальціємія є одним з найпоширеніших метаболічних розладів у пацієнтів із злоякісною пухлиною. Про гіперкальціємію говорять тоді, коли рівень кальцію плазми перевищує верхню межу норми, яка становить 10.5 мг/дл чи 2.5 ммоль/л (з них 40-45% складає іонізований кальцій). Зустрічається у 10-30% усіх хворих із раком різних локалізацій [1]. Залежно від механізмів виникнення синдрому гіперкальціємії, останню ділять на декілька видів: локальна остеолітична, гуморальна, зумовлена ектопічним гіперпаратиреоїдизмом та синтезом пухлиною активного вітаміну D (1,25-дигідроксивітамін D) [2]. Локальна остеолітична гіперкальціємія спричинена остеолітичною дією метастазів, які можуть викликати масивну резорбцію кістки, больовий синдром, кісткові переломи, синдром компресії спинного мозку. Вважають, що пухлини здатні продукувати окремі фактори, які впливають на остеокластну активність та кісткову деструкцію, зокрема інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6

(IL-6), фактор росту гепатоцитів (HGF), макрофагальний запальний протеїн (MIP-1 альфа) та ліганд рецептора-активатора ядерного фактору каппа В (RANKL) [3]. Найчастіше метастазують у кістки злякисні новоутвори молочної залози, простати, легень та деякі гематологічні захворювання (множинна мієлома та лімфоми) [4].

Причиною злякисної гуморальної гіперкальціємії є синтез пухлиною кальцій-стимулюючих факторів, особливо протеїну РТНгР (parathyroid hormone-related protein). Вперше у 1941 році американський ендокринолог Фуллер Олбрайт висловив гіпотезу, що пухлини здатні синтезувати ПТГ-подібний гормон. З 1980-их по 1990-і роки було встановлено біохімічні критерії синдрому злякисної гуморальної гіперкальціємії, доведено, що РТНгР та паратгормон мають схожу молекулярну будову і діють на однаковий рецептор (PTHr1) [5]. РТНгР стимулює резорбцію кісток остеокластами, що, у свою чергу, викликає вивільнення активного трансформуючого фактору росту ТФР- β . ТФР- β , взаємодіючи з клітинами пухлини, сприяє зростанню метастатичного потенціалу і здатності синтезувати РТНгР [6]. Результатом наведених вище механізмів, які є причиною гіперкальціємії у 80% хворих із злякисними новоутворами, є дифузна кісткова резорбція, зниження ниркового кліренсу кальцію та реабсорбції фосфору. Також спостерігається зниження рівня 1,25-(ОН) $_2$ -вітаміну D $_3$, яке зумовлене інгібуванням ниркової 1,25-гідроксилази. Найчастіше асоціюються із злякисною гуморальною гіперкальціємією такі пухлини, як плоскоклітинні карциноми, нирково-клітинний рак нирки, рак яєчників, ендометрію та молочної залози.

Ектопічний гіперпаратирозидизм характеризується продукцією паратгормону позапарацитоподібними пухлинами. Зустрічається рідко, описано окремі клінічні випадки при раку яєчників, легень, щитоподібної залози, нейроендокринних пухлинах, лейкоміях та тимомах. Деякі пухлини, зокрема лімфоми, синтезують активний вітамін D, що зумовлює зростання кишкової абсорбції кальцію [7].

Чіткого взаємозв'язку між вираженістю симптомів гіперкальціємії та концентрацією кальцію не існує. Клінічні прояви виникають при рівні кальцію вище 3,49 ммоль/л. До ранніх симптомів відносять полідипсію, поліурію, ніктурію, анорексію, втомлюваність, слабкість. Згодом розвиваються нудота, блювання, дискомфорт у животі, закрепи, апатія, депресія. За даними Spitzze у хворих із гіперкальціємією найпоширенішими є наступні симптоми: загальна слабкість (70% хворих), анорексія (60%), закрепи (60%), схуднення (60%), біль у кістках (60%), полідипсія та поліурія [8]. Зменшене вживання рідини та поліурія викликають синдром дегідратації. Пошкодження ЦНС проявляється порушенням особистості та мислення, дезорієнтацією, галюцинаціями. При зростанні концентрації кальцію у плазмі крові поглиблюються розлади свідомості з розвитком ступору або коми. Найвагомішими пошкодженнями нирок при гіперкальціємії є нефрогенний нецукровий діабет та гостра чи хронічна ниркова недостатність. Поліурія, зумовлена гіперкальціємією, виникає внаслідок порушення концентраційної здатності нирок, оскільки підвищений рівень кальцію обмежує дію вазопресину у збиральних каналцях. Експериментально продемонстровано, що при підвищенні рівня кальцію у просвіті ренальних каналців знижується вазопресин-опосередкована осмотична реакція кальцій/полікатіонних верхівкових рецепторів, розміщених на мембрані клітин термінальних відділів збиральних каналців. Гастроінтестинальні симптоми (анорексія, нудота, блювання), асоційовані з нирковими розладами, поглиблюють дегідратацію у пацієнтів, яка, у свою чергу, викликає зниження клубочкової фільтрації та екскреції кальцію. Поліурія сприяє виділенню калію, магнію та фосфору, що проявляється слабкістю та гіпотонією [9].

Загалом, вираженість нефрологічних та неврологічних ускладнень пропорційна рівню гіперкальціємії, яка може бути легкого (10.5-11.9 мг/дл), середнього (12-13.9 мг/дл) і важкого (більше 14 мг/дл) ступенів. У випадку наявності гіпоальбумінемії проводять корекцію рівня кальцію з урахуванням концентрації альбуміну в сироватці крові: ((нормальний рівень альбуміну – рівень альбуміну пацієнта) \cdot 0,8) + загальний рівень кальцію пацієнта [10]. При гіперкальціємії необхідно також визначити: сироваткову лужну фосфатазу (підвищується при гіперпаратирозидизмі та метастатичному ураженні кісток або печінки), сечовину і креатинін,

рівні паратгормону, протеїну PTHrP, 1,25-дигідроксикальциферолу у плазмі крові, електроліти. Діагноз встановлюють на основі наступних ознак: знижений або нормальний рівень паратгормону у плазмі крові в поєднанні з гіперкальціемією, підвищений вміст PTHrP, метаболічний алкалоз, знижена концентрація 1,25-дигідроксихолестеролу у сироватці крові [11]. Слід зазначити, що Zhang SJ та співавтори повідомляють про надзвичайну низьку медіану виживання у пацієнтів із злоякісною гіперкальціемією. Також ними встановлено, що незалежними факторами, які визначають негативний прогноз, є чоловіча стать, наявність симптомів ураження ЦНС та тривалість гіперкальціемії понад 140 днів з моменту виявлення онкологічної патології [12].

Пацієнти з гострою та симптоматичною гіперкальціемією вимагають адекватної терапії, яка б сприяла швидкому зниженню рівня кальцію в плазмі, підвищенні швидкості клубочкової фільтрації і тривалій нормалізації обміну кальцію. Симптоматичне лікування хворих з гіперкальціемією перш за все включає корекцію дегідратації та підвищення екскреції кальцію нирками, далі застосовують специфічні гіпокальціємічні препарати, які інгібують резорбцію кісток (кальцитонін, бісфосфонати тощо). Гідратаційна терапія проводиться ізотонічним розчином натрію хлориду з наступним призначенням петльових діуретиків (фурасемід). Бісфосфонати зменшують резорбцію кісткової тканини, стабілізуючи кістковий матрикс (шляхом зв'язування з кальцієм фосфатом) та інгібуючи остеокластну активність. Рандомізовані клінічні дослідження показали, що золедронат, памідронат та ібандронат ефективні у лікуванні злоякісної гіперкальціемії [13]. Галію нітрат також пригнічує остеокластну активність та ремоделювання кісткової тканини. Дослідження, у яких порівнювали препарат галію із бісфосфонатами та кальцитоніном, продемонстрували однакові чи навіть дещо кращі результати щодо зниження рівня кальцію [14,15]. Кальцитонін — поліпептидний гормон, що утворюється парафолікулярними С-клітинами щитоподібної залози, є фізіологічним антагоністом паратгормону. Кальцитонін інгібуює резорбцію кальцію у кістках та знижує його реабсорбцію нирками, має швидку дію (ефект виникає уже через 6-8 годин). Супроводжується мінімальними побічними діями: помірні нудота та блювання, біль у місці ін'єкції [16].

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ)

Антидіуретичний гормон (вазопресин, АДГ) синтезується в нейронах гіпоталамуса у вигляді попередника препогормона, який потрапляє у апарат Гольджі і перетворюється у прогормон. У складі нейросекреторних гранул прогормон переноситься у нервові закінчення задньої частки гіпофізу (нейрогіпофіз). Під час транспорту гранул відбувається процесинг прогормону, в результаті чого він розщеплюється на зрілий гормон і транспортний білок — нейрофізін. Гранули, що містять зрілий антидіуретичний гормон, зберігаються у термінальних розширеннях аксонів у задній частці гіпофізу і секретуються у кровообіг при відповідній стимуляції. АДГ діє на два типи рецепторів: V1 та V2. Через рецептори V2, які розміщені на базолатеральній мембрані клітин збиральних трубочок та дистальних каналців, здійснюється основна фізіологічна дія. Зв'язування вазопресину з V2 стимулює аденілатциклазну систему та активацію протеїнкінази А, яка фосфорилує білки, котрі стимулюють експресію гена мембранного білка - аквапорина-2. Аквапорин-2 переміщується до апікальної мембрани збиральних каналців і проникає у неї, утворюючи водні канали. Це забезпечує вибіркочну проникність мембрани клітин для води, яка вільно дифундує у клітини ниркових каналців, а далі у інтерстиційний простір [17]. Стимулом для секреції АДГ є підвищення концентрації іонів натрію та зростання осмотичного тиску позаклітинної рідини.

Паранеопластичний СНСАДГ спричинений продукцією клітинами пухлини вазопресину та передсердного натрійуретичного пептиду. Підвищений рівень антидіуретичного гормону і порушення водного обміну спостерігається у 1-2% від усіх хворих із злоякісними новоутвореннями. Більшу частину таких хворих складають пацієнти із дрібноклітинним раком легень. Приблизно у 10-45% хворих з дрібноклітинним раком легень діагностують СНСАДГ, проте клінічно він проявляється у 1-5% таких пацієнтів [18,19]. Також СНСАДГ описують при

недрібноклітинному раку легень, злоякісних пухлинах голови та шиї, молочної залози, підшлункової залози, шлунка, матки, простати, сечового міхура, дванадцятипалої кишки, лімфомах, лейкоміях, меланомі, тимомі та тимічній нейробластомі [20].

Постійна гіперсекреція вазопресину та підвищення чутливості клітин нирок до дії АДГ викликає затримку рідини, гіпонатріємію та помірне підвищення об'єму позаклітинної рідини, що зумовлює гальмування абсорбції натрію у проксимальних ниркових канальцях і натрійурез. Окрім того, збільшення ОЦК стимулює секрецію передсердного натрійуретичного гормону, який також посилює натрійурез. У випадку вираженої гіпонатріємії питома вага сечі різко знижується. При СНСАДГ зростає екскреція сечової кислоти.

Симптоми СНСАДГ залежать від ступеня та швидкості виникнення гіпонатріємії. При помірному зниженні рівня натрію у хворого з'являються біль голови, загальна слабкість, порушення пам'яті. Периферичні набряки, як правило, відсутні. Коли рівень натрію становить менше 125 мЕкв/л, особливо, якщо це виникає у межах 48 годин, можуть спостерігатися порушення свідомості, судоми, респіраторні розлади та кома, яка є наслідком набряку мозку. Ознаками, що дозволяють запідозрити гіпонатріємію, є псевдобульбарний синдром, позитивний симптом Бабінського та екстрапірамідальні симптоми [21].

Для діагностики синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону використовують критерії Бартера/Шварца:

1. Зниження осмолярності плазми (<275 Мосм/кг);
2. Неналежна концентрація сечі (>100 Мосм/кг);
3. Еуволемія;
4. Підвищена концентрація натрію в сечі (>20 мЕкв/л);
5. Відсутність прийому діуретиків, нормальні рівні тиреоїдних гормонів та АКТГ.

Лікування полягає у хірургічному видаленні ектопічного джерела АДГ, променевої та/чи хіміотерапії, залежно від типу пухлини. При помірній та асимптоматичній гіпонатріємії першочерговим заходом є обмеження водного навантаження (менше 1 л/добу). Адекватний прийом натрій-вмісних засобів також сприяє корекції електролітних порушень. При гострій та симптоматичній формі СНСАДГ ($\text{Na} < 120$ мЕкв/л) проводять інфузійну терапію гіпертонічним 3% сольовим розчином протягом кількох годин із дозуванням 1 мл/кг на годину. Демеклоциклін, антибіотик із тетрациклінової групи, продемонстрував ефективність у лікуванні СНСАДГ [18]. Побічною дією цього препарату є нудота, зниження апетиту, діарея та нефротоксичність (особливо при наявності ураження нирок в анамнезі); при довготривалій терапії виникають нецукровий діабет, бактеріальні ускладнення. Протягом останніх років доступними для застосування стали антагоністи рецепторів вазопресину, які блокують зв'язування АДГ з рецепторами у ренальних збиральних канальцях. У 2005 році Американське управління продовольства і медикаментів затвердило коніваптан, а у 2009 році – толваптан. Проте слід зазначити, що клінічний досвід щодо використання цих препаратів здобутий у переважній кількості при лікуванні інших найпоширеніших причин гіпонатріємії, зокрема хронічної серцевої недостатності [22]. Kenz S та його колеги показали високу чутливість паранеопластичного СНСАДГ до толваптану [23].

Синдром лізису пухлини

Синдром лізису пухлини – невідкладний онкологічний стан, що зумовлений швидким вивільненням внутрішньоклітинного матеріалу із зруйнованих пухлинних клітин. Може виникати спонтанно або вторинно внаслідок хіміопроменевої терапії злоякісних новоутворів. Часто зустрічається у пацієнтів з такими гематологічними захворюваннями, як лімфома Беркітта, гострий лімфобластний лейкоз, високо диференційовані негоджкінські лімфоми, яким проводиться хіміотерапія чи променеве лікування [24]. Центральну роль у патогенезі синдрому лізису пухлини відіграє швидке накопичення сечової кислоти, яка утворюється при розпаді нуклеїнових кислот, з подальшим виникненням гострої ниркової недостатності внаслідок депонування кристалів уратів у ниркових канальцях. Порушення функцій нирок обмежує кліренс калію, фосфору та сечової кислоти, що призводить до гіперкаліємії, гіперфосфатемії та

вторинної гіпокальціємії. У хворих із рівнем 10-15 мг/дл сечової кислоти в сироватці крові виникають неспецифічні симптоми - сонливість, нудота, блювання. При гіперкаліємії спостерігаються нудота, блювання, загальна слабкість та аритмії [25].

Для встановлення синдрому лізису пухлини найчастіше використовують критерії Каіро-Бішопа. Лабораторні критерії (для підтвердження необхідні ≥ 2 із наступних критеріїв, які виникли в однаковий 24-годинний діапазон від 3 і до 7 днів після початку хіміотерапії): сечова кислота на 25% більше в порівнянні із вихідними показниками або ≥ 8.0 мг/дл; калій на 25% більше або ≥ 6.0 мг-Екв/л; фосфор на 25% більше або ≥ 0.5 мг/дл (≥ 6.5 мг/дл у дітей); кальцій на 25% нижче вихідного показника або ≤ 7.0 мг/дл. Клінічний синдром лізису пухлини діагностують при наявності лабораторного синдрому лізису пухлини + ≥ 1 із наступних ознак: креатинін у 1,5 рази вище верхньої межі норми із врахуванням віку; судом; аритмії чи раптова коронарна смерть [26]. Проте дана класифікаційна система діє у пацієнтів, що приймають хіміотерапевтичні засоби, і не підходить хворим із спонтанним синдромом пухлинного лізису.

Профілактика синдрому лізису пухлини більш ефективна, аніж його лікування, і має рутинно проводитися у перші 24-48 годин перед хіміотерапією [27]. Превентивні заходи здійснюються шляхом інтенсивної гідратаційної терапії, яка зумовлює високу швидкість клубочкової фільтрації та сприяє екскреції метаболітів. Рекомендовано застосовувати 3 літри фізіологічного розчину на m^2 площі тіла. Використовують також інгібітор ксантиноксидази алопуринол, проводять олужнення сечі бікарбонатом натрію. Усі пацієнти з рівнем калію понад 6 мЕкв/л підлягають електрокардіографічному моніторингу. При неефективності медикаментозної терапії та важких електролітних і метаболічних розладах показаний гемодіаліз.

Ренін-продукуючі пухлини

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система відіграє важливу роль у контролі артеріального тиску та електролітного обміну. Ренін – протеолітичний фермент, який виробляється спеціалізованими клітинами юкстагломерулярного комплексу і виділяється безпосередньо в кров. Являє собою високоактивну протеазу, яка, діючи на білок плазми крові ангіотензиноген, через каскад реакцій бере участь в утворенні гормону ангіотензину-II і виділення гормону надниркових залоз альдостерону.

Ренін-продукуючі пухлини зустрічаються рідко. Більшість з них мають ренальне походження (доброякісні пухлини з юкстагломерулярних клітин - реніноми, рідше – пухлини Вільмса, Гравітца чи гамартоми), проте описані ренін-продукуючі пухлини надниркових залоз, яєчника, тератоми і гепатобластоми [28,29]. Дослідження, яке охопило 75 випадків ренін-продукуючих пухлин, показало, що у 36 хворих (48%) виявлено пухлини з юкстагломерулярних клітин, у 21 хворого (28%) - екстраренальний тип ренін-продукуючих пухлин, а 18 (24%) мали інші ниркові новоутворення [30]. Прогноз таких пухлин часто буває несприятливим, а виражена вторинна артеріальна гіпертензія зазвичай є першим клінічним проявом новоутворів. Клінічно характеризується тріадою симптомів: підвищеним артеріальним тиском, гіпокаліємією та зростанням плазмової активності реніну. Оглядове дослідження показало, що у 89 хворих з реніномами середній систолічний та діастолічний тиск складав 201 і 130 мм.рт.ст. відповідно, а гіпокаліємію на момент встановлення діагнозу виявили у 81% пацієнтів [31]. Окрім вищезгаданих симптомів, хворі з ренін-продукуючими пухлинами скаржаться на біль голови, нудоту, поліурію, ніктурію, полідипсію та втомлюваність. Ренін-продукуючі пухлини супроводжуються вторинним гіперальдостеронізмом і, як наслідок, важкою гіпокаліємією (< 2.0 мЕкв/л), спричиненою підвищеною екскрецією калію та хронічною нирковою недостатністю, що зумовлена високими цифрами артеріального тиску. Методом вибору при лікуванні даних пухлин ренальної локалізації є хірургічне видалення, включаючи тотальну чи парціальну нефректомію. Результати хірургічного лікування екстраренальних ренін-продукуючих пухлин демонструють гірший прогноз, за винятком тих випадків, коли у хворих спостерігався низький рівень плазмової активності реніну [31]. Для контролю АТ застосовують інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину II.

Паранеопластичні гломерулопатії (ПГ)

Поширеність злоякісних новоутворів серед пацієнтів з гломерулопатіями вперше вивчалася Lee та його колегами, які проаналізували 101 пацієнта із ознаками нефротичного синдрому та з'ясували, що 11% хворих мали ту чи іншу онкопатологію [32]. Аналіз Датського реєстру біопсій нирки, що включає результати усіх біопсій, проведених з 1985 року, показав високий ризик раку у хворих з гломерулопатіями, порівняно із загальною популяцією. В іншому дослідженні описано асоціацію між альбумінурією та маніфестацією раку і встановлено підвищений ризик для злоякісних пухлин сечового міхура та легень [33,34]. Паранеопластичні гломерулопатії можуть бути першим проявом захворювання (у 20-45% хворих паранеопластичні ураження нирок діагностуються до виявлення пухлини, у 20-45% - одночасно, а у 6-15% - після встановлення діагнозу неоплазії).

Найпоширенішою ПГ, асоційованою із солідними пухлинами, є мембранозна нефропатія (МН), що в більшості випадків проявляється нефротичним синдромом, для якого характерними є протеїнурія (>3.5 г/24год/1.73м²), гіпоальбумінемія, набряки та гіперліпідемія. Рак шлунку, бронхогенна карцинома, злоякісні пухлини простати та нирки, тимомы найчастіше зустрічаються у хворих з МН [35]. У 2006 році Lefaucheur та співавтори опублікували результати великого ретроспективного дослідження, у якому проаналізовано 240 пацієнтів із МН, підтвердженою біопсією. У 10% пацієнтів виявлено злоякісні новоутвори, зокрема у 8-ми хворих – рак легень, а у 5-ти – рак простати. Основними факторами ризику, що виокремлюють паранеопластичну МН від ідіопатичної, були: вік >65 років та тютюнопаління >20 пачко-років. На момент встановлення діагнозу паранеопластичної МН лише 12 пацієнтів мали симптоми пухлини [36]. Описано лише декілька десятків клінічних випадків мембранозної нефропатії у хворих із злоякісною гематологічною патологією, більшість з них складала негоджкінські лімфоми [37]. Іншими поширеними причинами МН, що становлять 20% випадків, є системний червоний вовчак, гепатит В, прийом деяких медикаментів, решта припадає на первинну МН.

Діагностичними критеріями паранеопластичних гломерулопатій є: 1) повна клінічна та гістологічна ремісія після видалення пухлини чи хіміопроменевої терапії; 2) загострення ренальних симптомів супроводжує рецидив пухлини (протеїнурія прямо корелює з активністю пухлини); 3) виявлення пухлинних антигенів (PEA, ПСА), антитуморозних антитіл чи субепітеліальних імунних депозитів. Ropco (1999) описав характерні особливості паранеопластичної мембранозної нефропатії: домінуюче поширення серед чоловіків, вік хворих >50 років, різко виражений нефротичний синдром [38].

Паранеопластична МН характеризується дифузним потовщенням та зміною структури гломерулярної базальної мембрани внаслідок субепітеліального та інтрамембранозного депонування імунних комплексів. Встановлено, що у хворих з паранеопластичною МН у нирках переважають IgG1 та IgG2, порівняно із пацієнтами з ідіопатичною МН [39]. Протягом останніх декількох років проведено ряд досліджень, спрямованих на детальніше вивчення патофізіологічних механізмів МН, дифдіагностики ідіопатичної та паранеопластичної форм. У 2009 році виявлено, що рецептор трансмембранного глікопротеїну М-типу фосфоліпази А2 (PLA2R1) подоцита є основною антиген-мішенню у більшості випадків ідіопатичної МН. Чутливість та специфічність виявлення анти-PLA2R1 антитіл імуноблотингом чи імунофлуоресцентним методом становить близько 70% і 90% відповідно, у той час, як дуже низька кількість цих антитіл спостерігається при вторинній МН. Qin та співавтори описали декількох пацієнтів (3 з 10), що мали позитивні анти-PLA2R1 антитіла та паранеопластичну МН, але усі три хворі продемонстрували персистенцію чи загострення протеїнурії, незважаючи на видалення пухлини [40].

Іншими ПГ, що зустрічаються при солідних пухлинах, є: хвороба мінімальних змін, IgA-нефропатія, фокальний сегментарний гломерулосклероз, швидкопрогресуючий гломерулонефрит. Поєднання IgA-нефропатії із солідними пухлинами респіраторного тракту, слизової оболонки щоби та носоглотки вперше повідомлено Mustonen та його колегами у 1984 році. Наступні описи клінічних випадків здебільшого стосуються нирковоклітинного раку, для

якого встановлено чіткий зв'язок із IgA-нефропатією. Дослідження, яке включало 60 препаратів після нефректомії з причини раку нирки, показало, що в 11 (18%) хворих виявлено IgA-нефропатію, а у 6 з них регресувала протеїнурія та гематурія в межах 2-3 місяців після хірургічного лікування [41,42]. Слід запідозрити паранеопластичну пурпуру Шенлейна-Геноха, коли IgA-нефропатія поєднується з некротичним ураженням шкіри при відсутності кріоглобулінемії. Pertuiset та його колеги проаналізували 19 випадків пурпури Шенлейна-Геноха, з них у 37% хворих виявлено гематологічну онкопатологію, а у 63% - солідні пухлини [43].

Хвороба мінімальних змін (ХМЗ) клубочків описана у поєднанні із злякисними пухлинами легень, товстого кишківника та нирок. Вважають, що в патогенезі ХМЗ важливу роль відіграє фактор росту ендотелію судин (VEGF), який здатний підвищити клубочкову проникність. Цю думку підтверджує той факт, що після видалення пухлини симптоми захворювання, зокрема протеїнурія, зникають, а рівень VEGF знижується до нормального [44]. Мембранопроліферативний гломерулонефрит асоціюється із раком легень, нирок та шлунка [35].

Існує багато повідомлень про асоціацію хронічного лімфолейкозу, лімфоми Годжкіна та негоджкінських лімфом з паранеопластичними гломерулопатіями. Хвороба мінімальних змін клубочків – найпоширеніша паранеопластична гломерулопатія, що поєднується з лімфомою Годжкіна, за якою слідує фокальний сегментарний гломерулосклероз, в той час як мембранопроліферативний гломерулонефрит і мембранозна нефропатія найчастіше зустрічаються при хронічному лімфолейкозі, волосистоклітинній лейкемії та негоджкінських лімфомах [45]. Поширеність гломерулопатій при лімфомі Годжкіна вивчалася у двох великих дослідженнях, які охопили 1700 пацієнтів, при цьому ХМЗ зустрічалася у 0.4% випадків [46]. Згідно результатів іншого дослідження, хвороба мінімальних змін клубочків виявляється у близько 1% пацієнтів з лімфомою Годжкіна, а поширеність фокального сегментарного нефросклерозу складає приблизно 1/10 від ХМЗ. У 71% хворих з лімфомою Годжкіна та ХМЗ спостерігаються системні симптоми (гарячка, зниження маси тіла, нічна пітливість), а у 90% - позитивні лабораторні ознаки запального синдрому (С-реактивний протеїн, фібриноген, підвищена ШОЕ). В патогенезі ХМЗ бере участь гіпотетичний циркулюючий фактор, що секретується Т-лімфоцитами та призводить до дезорганізації цитоскелету та важкої протеїнурії. Лімфома Годжкіна і ХМЗ чутливі до хіміотерапії, а слабка відповідь ХМЗ на лікування глюкокортикостероїдами та циклоспорином дозволяють запідозрити приховану лімфому [47].

Поширеність нефротичного синдрому у пацієнтів з хронічним лімфолейкозом (ХЛЛ) складає 1-2%. Гломерулопатії, асоційовані з ХЛЛ, підпадають під три критерії паранеопластичного синдрому. По-перше, їх часто виявляють одночасно (у 50% хворих), по-друге, позитивна динаміка гломерулонефриту настає завдяки контролю гематологічної патології, по-третє, у половини пацієнтів зв'язок між цими патологіями підтверджується наявністю диспротеїнемії, зумовленої продукцією В-клітинними клонами кріоглобуліну та некріопреципітуючого М-компоненту. У пацієнтів з ХЛЛ та ураженням нирок спостерігається значна гетерогенність паранеопластичних гломерулопатій, що робить необхідним проведення різноманітних імунопатологічних досліджень для відокремлення механізмів їхнього виникнення. Ropso РМ виділяє три групи таких пацієнтів. Перша група включає хворих з мембранопроліферативним гломерулонефритом, зумовленим кріоглобулінемією, переважно II типу. Друга група характеризується монотиповими імуноглобуліновими депозитами при відсутності кріоглобулінемії, з наявністю циркулюючого М-компонента чи без нього. До третьої групи входять пацієнти з різноманітними гломерулярними порушеннями (включаючи фокальний сегментарний гломерулосклероз, швидкопрогресуючий гломерулонефрит) без кріоглобулінемії та клубочкових депозитів [48,38].

Найважчим завданням у менеджменті паранеопластичних гломерулонефритів є розпізнавання цих синдромів. Зокрема, важливо вирізнити гломерулярне ушкодження, зумовлене нефротоксичною дією препаратів для лікування раку (найпоширенішою такою

патологією є тромботична мікроангіопатія). Симптоматична терапія при лікуванні нефротичного синдрому у хворих з паранеопластичним гломерулонефритом аналогічна до такої у пацієнтів з відсутньою пухлиною.

Рекомендується проводити скринінг на виявлення злоякісного новоутвору в старших осіб, у яких діагностовано гломерулонефрит. До обов'язкових методів обстеження входять: аналіз калу на приховану кров, фіброколоноскопія (особи старше 50 років), мамографія (жінки старше 40 років), ПСА (чоловіки старше 50 років). Особи, у яких в анамнезі тривале тютюнопаління, скеровуються на рентгенографію ОГК з метою виключення легеневої неоплазії. Пацієнтів із хворобою мінімальних змін клубочків, особливо при наявності системних симптомів та резистентності до відповідного лікування, слід прицільно обстежувати на предмет лімфоми Годжкіна [45].

Отже, ураження нирок при злоякісних пухлинах залишається актуальною і важливою проблемою для лікарів багатьох спеціальностей (терапевтів, клінічних онкологів, гематологів, хірургів, анестезіологів тощо). Хоча і паранеопластичні синдроми, що супроводжуються пошкодженням функцій нирок, зустрічаються відносно рідко, однак саме вони часто стають причиною смерті серед онкологічних хворих. У пацієнтів з деякими ПНС, зокрема гіперкальціємією, низька меридіана виживання. Рання діагностика та ефективне лікування таких ПНС можуть покращити якість життя та прогноз пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sargent JTS, Smith OP. Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. *Br J Haematol* 2010; 149:465–477.
2. Farias ML. Hypercalcemia of Malignancy: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49:816-24.
3. Giuliani N, Bataille R, Mancini C, et al. Myeloma cells induce imbalance in the osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand system in the human bone marrow environment. *Blood* 2001; 98:3527-33).
4. Clines GA, Guise TA. Hypercalcemia in hematologic malignancies and in solid tumors associated with extensive localized bone destruction. In: Favus MF, (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 5th ed. Washington D.C. American Society for Bone and Mineral Research, 2003, 251-6.
5. Stewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med* 2000; 342:177–185.
6. Kakonen SM, Selander KS, Chirgwin JM, et al. Transforming growth factor-beta stimulates parathyroid hormone-related protein and osteolytic metastases via Smad and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Biol Chem* 2002; 277:24571–8.
7. Hewison M, Kantorovich V, Liker HR, et al. Vitamin D-mediated hypercalcemia in lymphoma: Evidence for hormone production by tumor-adjacent macrophages. *J Bone Miner Res* 2003; 18:579-82.
8. Spinazz'e S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58:79-89).
9. Barnett ML. Hypercalcemia. *Semin Oncol Nurs* 1999; 15:190-201.
10. John R, Oleesky D, Issa B, et al. Pseudohypercalcaemia in two patients with IgM paraproteinaemia. *Ann Clin Biochem* 1997; 34:694–6.
11. Бондарук О. С. Злокачественная гиперкальциемия: механизмы возникновения и принципы терапии: (Обзор лит. и результаты собствен. исслед.) / О. С. Бондарук, О. В. Пономарева // *Онкология*. - 2005. - 7, № 3. - С. 219-229.
12. Zhang SJ, Hu Y, Cao J, et al. Analysis on survival and prognostic factors for cancer patients with malignancy-associated hypercalcemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 14(11):6715-9.
13. Carneiro E, Vibhute P, Montazem A, et al. Bisphosphonate-associated mandibular osteonecrosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1096–1097.

14. Cvitkovic F, Armand J-P, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized, double-blind, phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *Cancer J* 2006; 12:47–53.
15. Warrell RP Jr., Israel R, Frisone M, et al. Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. A randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 1988; 108:669–674.
16. Huang CL, Sun L, Moonga BS, et al. Molecular physiology and pharmacology of calcitonin. *Cell Mol Biol* 2006; 52:33–43.
17. De Marco LA, Liberman B. Water metabolism and diabetes insipidus. In: Cukiert A, Liberman B (eds). *Clinical and surgical neuroendocrinology*. 1st ed. Sao Paulo. Editora Lemos, 2002, 563-76.
18. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007; 15:1341-1347.
19. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:1191-1198.
20. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995; 238:97-110.
21. Riggs JE. Neurologic manifestation of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002; 20:227-39.
22. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355:2099-2112.
23. Kenz S, Haas CS, Werth SC, et al. High sensitivity to tolvaptan in paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). *Ann Oncol* 2011; 22(12):2696.
24. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 94:133-9.
25. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27(3):322-34.
26. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127(1):3–11.
27. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor Lysis syndrome: An evidencebased review. *J Clin Oncol* 2008; 26:2767-78.
28. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E. Long-standing high-renin hypertension and hypokalemia: rennin-secreting tumor of the juxtaglomerular apparatus. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(3):41–4.
29. Tavasoli A, Mehrazma M, Hooman N, et al. Severe hypertension and encephalopathy due to Renin-producing hepatoblastoma. *Iran J Cancer Prev* 2013; 6(4):227-30.
30. Shimamoto K, Takizawa H. Juxtaglomerular cell tumor overview of rennin-producing tumors (in Japanese). *Horumon To Rinshou (Clin Endocrinol)* 1994; 42:283-8.
31. Wong L, Hsu TH, Perlroth MG, et al. Reninoma: Case report and literature review. *J Hypertens* 2008; 26:368-73).
32. Lee JC, Yamauchi H, Hopper JJr: The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966; 64:41–51.
33. Birkeland SA, Storm HH: Glomerulonephritis and malignancy: A population-based analysis. *Kidney Int* 2003; 63:716–721.
34. Jørgensen L, Heuch I, Jenssen T, et al/ Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:992–998).
35. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* (internet) 2008 (cited in 30/11/2008).
36. Lefaucheur C, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; 70:1510–1517.
37. Mallouk A, Pham PT, Pham PC. Concurrent FSGS and Hodgkin's lymphoma: Case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10:284-9.

38. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999; 56:355–377.
39. Ohtani H, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:574–579.
40. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11–21.
41. Mustonen J, Pasternack A, Helin H. IgA mesangial nephropathy in neoplastic diseases. *Contrib Nephrol* 1984; 40:283–291.
42. Magyarlaki T, Kiss B, Buzogany I, et al. Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. *Nephron* 1999; 82:127-30.
43. Pertuiset E, Liote F, Launay-Russ E, et al. Adult Henoch-Schonlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29:360–367.
44. Taniguchi K, et al. Rectal cancer with paraneoplastic nephropathy: association of vascular endothelial growth factor. *Dig Surg* 2004; 21:455–457.
45. Lien YH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(2):85-95.
46. Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(10):1701-12.
47. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: Report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006; 69:2251–2260.
48. Senej FD Jr, Federgreen WR, Stein H, Kashgarian M. A review of nephrotic syndrome associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1986; 146:137–141.

Ю.О. МАТВИЄНКО

АНТИКОНВУЛЬСАНТИ – ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ ЗАГАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ

Оглядова стаття присвячена аналізу антиконвульсантів – медикаментів, що масово застосовуються у психіатрії та неврології.

Ключові слова: антиконвульсанти, нейрофармакологія, ефективність, безпека, побічні ефекти

Эта обзорная статья посвящена анализу антиконвульсантов – медикаментов, что широко используются в психиатрии в неврологии.

Ключевые слова: антиконвульсанти, нейрофармакология, эффективность, безопасность, побочные эффекты

This review article is dedicated to antiepileptic drugs – substances widely-used in the modern psychiatry and neurology.

Key words: antiepileptic drugs, neuropharmacology, efficacy, safety, side effects

1. ВСТУП

Історія антиконвульсантів, або протиепілептичних препаратів (ПЕП), розвивалася дуже звивистими шляхами — від застосування бромідів у середині 19 століття, фенобарбіталу і фенітоїну в першій половині 20 століття і до вальпроатів і карбамазепіну, котрі були (а значною мірою залишаються й досі) стандартом лікування епілепсії у 1960–1970-х роках. Новий прорив у цьому напрямку нейрофармакології почався із 1990-х років, коли було розроблено нове (третє) покоління ПЕП. І якщо ще 50 років тому медикаментозне лікування судомних синдромів було відносно простим, то нині перетворилося на дуже комплексний напрям неврології, котрий охоплює кілька десятків препаратів.

З етичних причин не проводяться плацебо-контрольовані, подвійно сліпі дослідження нових антиконвульсантів як монотерапії. Останні зазвичай ліцензуються тільки як ад'ювантні