

Нефротоксичность комбинированной лекарственной терапии метастатического рака почки

К.С. Титов^{1,2}, Е.В. Шутов^{1,3}, А.А. Алимов^{1,2}, С.С. Лебедев^{1,3}, А.А. Киричек¹, Г.М. Запиров²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Артемий Андреевич Алимов alimov.oncologist@gmail.com

Данный обзор литературы посвящен снижению функции почек при почечно-клеточном раке. По данным международных исследований, ряд пациентов на момент дебюта заболевания уже имеют хроническую болезнь почек. Хирургическое лечение приводит к уменьшению общего количества функционирующих нефронов. Лекарственная терапия вызывает ряд побочных явлений, в том числе нефротоксичность. В обзоре освещена проблема применения комбинированных режимов у пациентов с единственной почкой.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, иммунотерапия, таргетная терапия, хроническая болезнь почек, острое повреждение почек

Для цитирования: Титов К.С., Шутов Е.В., Алимов А.А. и др. Нефротоксичность комбинированной лекарственной терапии метастатического рака почки. Онкоурология 2023;19(3):153–62. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-153-162>

Nephrotoxicity of combination drug therapy in metastatic renal cancer

K.S. Titov^{1,2}, E.V. Shutov^{1,3}, A.A. Alimov^{1,2}, S.S. Lebedev^{1,3}, A.A. Kirichek¹, G.M. Zapirov²

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Artemiy Andreevich Alimov alimov.oncologist@gmail.com

The review covers reduced kidney function in the context of renal cell carcinoma. According to international studies, some patients already have chronic kidney disease at time of disease onset. Surgical treatment leads to a decrease in the total number of functioning nephrons. Drug therapy causes several adverse events including nephrotoxicity. The review discusses the problem of using combination regimens in patients with solitary kidney.

Keywords: renal cell carcinoma, immunotherapy, targeted therapy, chronic kidney disease, acute kidney injury

For citation: Titov K.S., Shutov E.V., Alimov A.A. et al. Nephrotoxicity of combination drug therapy in metastatic renal cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(3):153–62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-153-162>

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) — группа злокачественных опухолей, развивающихся из эпителия проксимальных канальцев или собирательных трубочек. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. в мире рак почки занимал 14-е место в структуре онкологической заболеваемости и 15-е место

в структуре смертности; около 62,9 % всех случаев рака почки приходилось на мужчин. Смертность также выше среди мужчин — 42,6 % против 39,8 % у женщин. Заболеваемость раком почки выше в странах Западной Европы и Северной Америки [1].

В России в структуре злокачественных новообразований ПКР составляет 3,8 % (4,7 % в мужской и 3,1 %

в женской популяции). В 2020 г. в России было зарегистрировано 21 362 новых случая рака почки, стандартизованный показатель заболеваемости достиг 14,59 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости за период с 2010 по 2020 г. составил 22,8 %. За 2020 г. от рака почки в России умерли 8455 пациентов, смертность составила 5,77 случая на 100 тыс. населения. Смертность от ПКР за период с 2010 по 2020 г. снизилась на 3,23 % [2].

Выживаемость напрямую зависит от стадии заболевания. Так, 5-летняя выживаемость при I стадии рака почки составляет около 93 %, при II–III стадиях – 72,5 %, при IV стадии – только 12 % [3].

Спорадический рак почки – болезнь зрелого возраста. Согласно данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), средний возраст дебюта приходится на середину 7-й декады жизни [3].

Основной метод лечения ПКР локализованных и местно-распространенных стадий – хирургический. Радикальная резекция почки является предпочтительным объемом при опухолях до 4 см. Нефрэктомия выполняют при опухолях большего размера или при их неудобном анатомическом расположении. Лимфодиссекцию при клинически неизмененных лимфатических узлах (cN0) не проводят. При наличии увеличенных регионарных лимфатических узлов выполняют расширенную лимфодиссекцию.

На данный момент адъювантная лекарственная терапия и лучевая терапия после радикального хирургического лечения рака почки не проводятся, поскольку не способствуют увеличению общей выживаемости (ОВ).

Алгоритм лечения метастатического ПКР на данный момент подвергается сомнению. Длительное время классическим подходом являлось проведение циторедуктивной нефрэктомии (цНЭ) с последующей лекарственной терапией. D.Y. Heng и соавт. в ретроспективном анализе 1658 клинических случаев показали, что увеличение ОВ при таком алгоритме происходит при наличии не более 4 факторов риска по шкале IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) [4].

В рандомизированном исследовании III фазы CARMENA, включившем 43 % пациентов группы неблагоприятного прогноза по классификации MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), было продемонстрировано, что цНЭ с последующим назначением сунитиниба не уступает таргетной терапии сунитинибом без операции в отношении ОВ. Медиана ОВ в группах составила 13,9 и 18,4 мес соответственно (отношение риска (ОР) смерти 0,89; 95 % доверительный интервал 0,71–1,10), что не превышает фиксированный лимит non-inferiority 1,2, заложенный дизайном клинического протокола [5].

Результаты рандомизированного исследования EORTC SURTIME показали, что отсроченная цНЭ после

индукционной терапии сунитинибом у больных группы промежуточного прогноза увеличивает ОВ по сравнению с немедленной цНЭ: медиана ОВ 32,4 и 15,0 мес соответственно (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,34–0,95; $p = 0,032$) [6].

Пациенты с метастатическим ПКР имеют повышенный риск развития хронической болезни почек (ХБП) по ряду причин. Во-первых, после цНЭ количество функционирующих нефронов уменьшается вдвое. Во-вторых, режимы современной лекарственной терапии ПКР приводят к побочным явлениям. В-третьих, часть пациентов имеют недиагностированную ХБП еще до дебюта рака почки.

Хирургическое лечение почечно-клеточного рака и хроническая болезнь почек

В ряде исследований показано, что у 22–36 % пациентов с раком почки, которым планируется выполнение хирургического лечения, уже имеется ХБП IIIa стадии.

С учетом протеинурии число этих пациентов увеличивается до 45 %. Взаимозависимость ПКР и ХПН, возможно, ассоциирована с общими факторами риска, приводящими к двусторонней причинно-следственной связи. Снижение функции почки перед операцией обусловлено характеристиками опухоли, особенно ее размером и стадией. Диаметр опухоли независимо коррелировал со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) перед операцией и был связан со стратификацией риска при ХБП.

Стадия ПКР предсказывала степень протеинурии в небольшой группе пациентов после нефрэктомии и терапии интерлейкином 2. В исследовании, включившем 1569 пациентов с ПКР, такие параметры, как размер опухоли, стадия и гистологический вариант (особенно папиллярный ПКР), коррелировали с менее благоприятным прогнозом развития ХБП, вероятнее всего, из-за снижения функции нефронов на фоне роста опухоли [7].

В другом исследовании показано, что снижение функции почки на догоспитальном этапе ассоциировано с папиллярным вариантом ПКР. В дополнение к предоперационной функции почек больший размер опухоли связан с более выраженным снижением функции почек после резекции, но результаты после нефрэктомии были неоднозначными [8].

Результаты ряда исследований показали, что больший размер опухоли был связан с уменьшением СКФ перед операцией, но с меньшим снижением функции почек у пациентов после радикальной нефрэктомии.

Это частично может быть объяснено уменьшением пропорционального количества здоровых нефронов при большом размере опухоли. Однако другой ретроспективный анализ показал, что обратная взаимосвязь между большим размером опухоли и изменением СКФ на фоне лечения ассоциирована с возрастом [9].

Чаще пациенты с опухолями почек зрелого возраста, мужского пола, страдают ожирением, гипертонией или диабетом. На момент хирургического лечения многие пациенты имеют недиагностированную ХБП и протеинурию. Показано, что интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия >25 %, выраженный склероз артериол, женский пол и диагностированная ХБП на момент хирургического лечения являются независимыми факторами риска снижения СКФ и неблагоприятного прогноза [10].

В настоящее время функционально щадящий вариант хирургического лечения — резекция почки — более предпочтителен, чем нефрэктомия. В табл. 1 представлено сравнение функции почек на фоне хирургического лечения, по данным ряда исследований.

Лекарственная терапия метастатического почечно-клеточного рака и хроническая болезнь почек

Большинство пациентов с метастатическим ПКР получают лекарственную терапию после хирургического лечения. Эти пациенты уже имеют повышенный риск развития ХБП из-за отсутствия одной почки и меньшего количества нефронов. Кроме этого, в данной группе пациентов риск развития ХБП еще выше из-за возможной нефротоксичности получаемых препаратов [11].

До 2005 г. стандартным подходом к лечению метастатического ПКР было использование интерферона $\alpha 2$ или интерлейкина 2. Данное лечение было ассоциировано с низкими частотой объективных ответов и бес-

прогрессивной выживаемостью, по сравнению с современными подходами.

В настоящее время для системной терапии ПКР рекомендуют использовать ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) [12], а также ингибиторы протеинкиназ и селективные иммунодепрессанты, ингибирующие mTOR (мишень рапамицина млекопитающих).

Наиболее часто (в 71 % случаев) ПКР метастазирует в легкие, в 49 % случаев — в лимфатические узлы, в 36 % — в кости, в 21 % — в печень, в 9 % — в надпочечники, в 9 % — в головной мозг, в 5 % — в поджелудочную железу, в 4 % — в плевру и в 0,6 % — в щитовидную железу [13]. Для профилактики костных осложнений используют золедроновую кислоту, что приводит у 15 % пациентов к развитию острого повреждения почки (ОПП). Необходимы тщательный контроль функции единственной почки и отмена препарата при ее ухудшении. Золедроновую кислоту не назначают при клиренсе креатинина <35 мл/мин или концентрации сывороточного креатинина >400 мкмоль/л.

Иммунотерапия и хроническая болезнь почек

Группа ИКТ на данный момент включает ипилиумаб (ингибитор CTLA-4), ниволумаб и пембролизумаб (ингибиторы PD-1), авелумаб (ингибитор PD-L1). Данные препараты способны вызывать иммуноопосредованную нефротоксичность: ОПП, нарушение обмена электролитов и протеинурию. Развитие ХБП

Таблица 1. Снижение функции почек на фоне хирургического лечения

Table 1. Reduced kidney function after surgical treatment

Автор, источник Author, source	Число пациентов Number of patients	Хирургическое вмешательство Surgical intervention	Функция почек Kidney function
B.R. Lane и соавт., 2008 [14] B.R. Lane et al., 2008 [14]	1169	Резекция Resection	Острое снижение почечной функции сопровождалось ее восстановлением. Увеличился риск острой дисфункции почки (34 %) и развития терминальной стадии ХБП (36 %) у пациентов с IV стадией ХБП Acute reduced kidney function was accompanied by stabilization. Increased risk of acute kidney disfunction (34 %) and development of terminal stage CKD (36 %) in patients with stage IV CKD
M.A. Clark и соавт., 2011 [15] M.A. Clark et al., 2011 [15]	1228	Резекция Resection	У 29 % пациентов со СКФ 60 мл/мин/1,73 м ² отмечено прогрессирование ХБП до III стадии или выше In 29 % of patients with GFR 60 mL/min/1.73 m ² , CKD progression to stage III or higher was observed
A. Cho и соавт., 2011 [16] A. Cho et al., 2011 [16]	519	Нефрэктомия Nephrectomy	У 33,7 % пациентов развивалось острое повреждение почки In 33.7 % of patients, acute kidney injury developed
C.A. Bravi и соавт., 2019 [17] C.A. Bravi et al., 2019 [17]	1893	Резекция Resection	У 20 % пациентов развивалось острое повреждение почки In 20 % of patients, acute kidney injury developed

Примечание. ХБП — хроническая болезнь почек.

Note. CKD — chronic kidney disease.

после ОПП может быть более вероятно в группе пациентов, перенесших нефрэктомия, за счет меньшего количества функционирующих нефронов. Метаанализ 48 исследований показал, что частота развития ОПП на фоне терапии ингибиторами PD-1 составляет около 2,2 % (ОР 4,19 %; 95 % ДИ 1,57–11,18) [18].

Комбинированная (двойная) иммунотерапия с применением ипилимумаба и ниволумаба может увеличивать риск развития ОПП [19].

A. Kitchlu и соавт. опубликовали обзор клинических случаев в литературе с включением в общей сложности 97 пациентов. Все пациенты имели терминальную стадию ХБП, находились на гемодиализе, получали иммунотерапию по поводу злокачественного новообразования. У 32 (32,6 %) пациентов был ПКР, у 23 (23,5 %) — уротелиальный рак и злокачественное новообразование репродуктивной системы, у 16 (17,3 %) — меланома, у 6 (6,1 %) — рак легкого, у 5 (5,1 %) — плоскоклеточный рак кожи, у 3 (3,1 %) — опухоли головы и шеи, у 3 (3,1 %) — карцинома Меркеля, у 9 (9,6 %) — остальные злокачественные новообразования (2 — ретроперитонеальная саркома, 1 — множественная миелома, 1 — холангиокарцинома, 1 — гепатоцеллюлярная карцинома, 1 — лимфома Ходжкина, 1 — нейроэндокринная опухоль, 1 — ангиосаркома, 1 — гастроинтестинальная опухоль). Распределение пациентов по получаемым препаратам было следующим: 8 (8,2 %) — атезолизумаб, 1 (1,0 %) — авелумаб, 1 (1,0 %) — цемиплимаб, 6 (6,1 %) — ипилимумаб, 45 (45,9 %) — ниволумаб, 31 (31,6 %) — пембролизумаб, 6 (6,1 %) — комбинированная иммунотерапия ипилимумабом и ниволумабом. По предварительным данным, пациенты не нуждались в коррекции дозы. Результаты продемонстрировали, что частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) в данной группе идентична таковой в общей популяции (49 %). Среди иНЯ наиболее частыми были гематологическая, кожная и гастроинтестинальная токсичность. Выраженные побочные явления III и IV степеней наблюдались у 15 (16 %) пациентов [20].

Необходимо внимательно оценивать состояние пациентов на предмет наличия иНЯ. При этом риск развития иНЯ у пациентов данной группы не должен влиять на использование иммунотерапии. Особое внимание следует уделять пациентам, находящимся на гемодиализе после неудачной пересадки почки, поскольку у них повышен риск отторжения и повторной пересадки.

В мультицентровом ретроспективном исследовании показано, что у 42 % пациентов после трансплантации почки на фоне иммунотерапии развивалось острое отторжение трансплантата и у 65,5 % из них поражение почек прогрессировало в терминальную стадию ХБП с последующей потребностью в гемодиализе. Ремиссия (частичная и полная) отмечена примерно у 30 % пациентов, стабилизация — у 26 %, про-

грессирование заболевания — у 36 %. Треть пациентов умерли. В данном исследовании уротелиальный рак и ПКР составляли примерно половину всех случаев и около половины всех случаев смерти [21].

На настоящий момент однозначно сложно делать выводы о прогнозе для пациентов с терминальной стадией ХБП на фоне иммунотерапии злокачественного новообразования. Необходимо проводить дальнейшие исследования в данной группе для получения более репрезентативных выборок и оценки прогноза в зависимости от гистологического типа опухоли [20–37].

Механизмы развития нефротоксичности, связанные с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа

Осложнениями использования ИКТ являются повреждения почек, включая ОПП, которое может привести к ХБП, протеинурии и нарушениям электролитного баланса.

Во-первых, ингибирование препаратами CTLA-4 и PD-1 может привести к развитию аутоантител против собственных антигенов, присутствующих на эпителиальных клетках канальцев, менингеальных клетках или подоцитах [38]. Соответственно, лечение ипилимумабом ассоциируется с волчаночноподобной гломерулопатией, а также с уровнями циркулирующих в сыворотке антител к двухцепочечной ДНК и антител к ядерному антигену, близко напоминающих фенотип аутоиммунного волчаночного нефрита [39]. Что еще более важно, уровень циркулирующих аутоантител, по-видимому, может уменьшаться при прерывании лечения ИКТ и введении глюкокортикоидов [40].

Во-вторых, механизмом, приводящим к повреждению почек, может быть развитие пролиферации и aberrантной активации клона аутореактивных Т-клеток. Эта гипотеза подтверждена наличием мощной инфильтрации эффекторными Т-клетками органов, не связанных с опухолью. Можно предположить, что за острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН) также может быть ответственен внутренний почечный антиген, изначально переносимый, но распознаваемый как чужеродный из-за торможения передачи сигналов CTLA-4/PD-1 в аутореактивных Т-клетках [41]. Альтернативная гипотеза состоит в том, что клетки почечных канальцев экспрессируют PD-L1, который защищает их от аутоиммунитета, опосредованного Т-клетками.

В-третьих, объяснением ОПП, вызванного применением ИКТ, является реактивация специфических к лекарственному средству Т-клеток из-за потери толерантности к ИКТ. В большинстве сообщений пациенты получали сопутствующие препараты, такие как ингибиторы протонной помпы (ИПП) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) для лечения ОТИН. Ятрогенные и ксенобиотические молекулы могут вызывать иммунный ответ либо сами по себе, либо после связывания с канальцевыми антигенами,

действуя, таким образом, как гаптены. Эти Т-клетки, активированные введением лекарств, со временем стали латентными, однако с помощью ИКТ они могут быть повторно активированы, что приведет к потере толерантности. Следовательно, у пациентов с ОПП, индуцированным применением ИКТ, получавших сопутствующее лекарственное средство (например, НПВС), наблюдается большая вероятность полного восстановления функции почек после прекращения приема НПВС [42]. Этот эффект можно объяснить реакцией Т-клеток на препарат, а не на эндогенные аутоантигены. Следовательно, прекращение приема НПВС, антибиотиков или ИПП приведет к более быстрому ослаблению иммунологической активности Т-клеток [43].

В многоцентровом исследовании с участием 138 пациентов оценивались клинические особенности ОПП, связанного с ИКТ. Почти 70 % пациентов с ОПП получали препараты для предотвращения ОТИН, в частности 9 % — антибиотики, 22 % — НПВС и 54 % — ИПП. Последние стали наиболее распространенной причиной лекарственно-индуцированного ОТИН [44]. Таким образом, ИПП следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих лечение ИКТ, и прекратить у тех, у кого развилось ОПП.

Лечение ИКТ может нарушить периферическую иммунную толерантность между клетками почечных канальцев, спящими аутореактивными Т-клетками и толерогенными дендритными клетками [45]. Преобладание незрелых и функционально дефектных плазматодендритных клеток также может объяснить развитие ОТИН, независимо от того, распознают ли реактивированные Т-клетки внутренние антигены почек или специфические лекарства. Лечение ИКТ способст-

вует миграции и активации эффекторных Т-клеток в почечной ткани и инфильтрации других иммунных клеток вместе с высвобождением провоспалительных цитокинов. Соответственно, у пациентов, получавших ИКТ, наблюдается повышенный уровень в сыворотке хемокина CXCL10, фактора некроза опухоли α , интерлейкина 6, что способствует возникновению воспалительной среды и повреждению почек.

Имеются ограниченные данные об эффективности лечения ОПП, вызванного применением ИКТ. Результаты многоцентрового исследования, проведенного F.V. Cortazar и соавт., продемонстрировали, что лечение глюкокортикоидами в когорте пациентов с ОПП, ассоциированным с ИКТ, независимо связано с полным восстановлением функции почек [44]. Тем не менее мы все еще далеки от определения режима использования глюкокортикоидов для предотвращения прогрессирования ОПП.

Гломерулярные поражения менее распространены по сравнению с ОТИН, однако имеются сообщения о случаях выявления гломерулонефрита, IgA-нефропатии, малоиммунного гломерулонефрита, нефротического синдрома при болезни минимальных изменений и тромботической микроангиопатии после применения ИКТ [46, 47].

Таргетная терапия мультикиназными ингибиторами и хроническая болезнь почек

Группа таргетных препаратов — ингибиторов протеинкиназ — включает пазопаниб, сунитиниб, акситиниб, ленватиниб, кабозантиниб, сорафениб. Ингибиторы тирозинкиназы могут применяться для лечения ПКР в монорежиме или в комбинации с иммунотера-

Таблица 2. Частота побочных явлений со стороны почек на фоне терапии почечно-клеточного рака мультикиназными ингибиторами
Table 2. Frequency of kidney-related adverse events during renal cell carcinoma therapy with multikinase inhibitors

Исследование Trial	Препараты Drugs	Частота нежелательных явлений, % Frequency of adverse events, %		
		I–II степеней grade I–II	III–IV степеней grade III–IV	любой степени any grade
AXIS [48]	Акситиниб Axitinib	—	0	55
	Сорафениб Sorafenib	—	<1	41
COMPARZ [49]	Пазопаниб Pazopanib	—	1	32
	Сунитиниб Sunitinib	—	1 (III степень), 1 (IV степень) 1 (grade III), 1 (grade IV)	46
CABO-SUN [50]	Кабозантиниб Cabozantinib	22	3	—
	Сунитиниб Sunitinib	18	3	—

пией. В ряде исследований оценивался риск развития побочных явлений со стороны почек на фоне лекарственной терапии данной группой (табл. 2).

В исследовании AXIS сравнивалась эффективность лечения акситинибом и сорафенибом у пациентов с метастатическим ПКР. В группе акситиниба увеличение концентрации креатинина отмечено в 55 % случаев, но не выше 360 мкмоль/л, в группе сорафениба — в 41 %, и у <1 % пациентов данной группы концентрация креатинина превышала 360 мкмоль/л [48].

В исследовании COMPARZ сравнивали пазопаниб и сунитиниб. У 32 % пациентов, получавших пазопаниб, было выявлено повышение концентрации креатинина (у 1 % — до 360 мкмоль/л), ни у одного пациента не развилось ОПП. В группе сунитиниба в 46 % случаев было отмечено повышение концентрации креатинина (у 1 % — до 360 мкмоль/л), у 1 % пациентов развилось ОПП [49].

В исследовании CABO-SUN сравнивали кабозантиниб и сунитиниб. В группе кабозантиниба у 25 % пациентов выявлено повышение концентрации креатинина (у 3 % — до 360 мкмоль/л), в группе сунитиниба — у 21 % (у 3 % — до 360 мкмоль/л) [50].

Помимо повышения концентрации креатинина, протеинурия — типичное осложнение терапии ингибиторами тирозинкиназы, особенно сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Среди всех пациентов, получающих бевацизумаб по поводу рака почки, у 64 % развивается протеинурия и у 6,5 % повышается уровень белка до 3,5 г/сут.

Акситиниб вызывал развитие протеинурии у 36,7 % пациентов, однако не выше 3,5 г/сут [51].

Недавно в США была одобрена комбинация ИКТ (пембролизумаб или авелумаб) и ингибитора тирозинкиназы (акситиниб). В исследовании III фазы JAVELIN Renal 101 изучалось применение авелумаба в комбинации с акситинибом для лечения распространенного ПКР и не зафиксировано никаких выраженных побочных явлений со стороны почек [52].

Результаты исследования III фазы KEYNOTE-426 показали, что вероятность развития ОПП на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии пембролизумабом и акситинибом составляет 1,2 % [53].

Стоит обратить внимание, что в обоих этих клинических исследованиях (JAVELIN Renal 101 и KEYNOTE-426) не отмечена большая частота побочных явлений со стороны почек на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии по сравнению с монотерапией ингибиторами тирозинкиназы [54].

В исследовании I фазы CheckMate 016 сравнивались 2 варианта комбинированной иммунотаргетной терапии метастатического ПКР: ниволумаб + пазопаниб и ниволумаб + сунитиниб. Результаты показали, что у 33,3 % пациентов на фоне терапии ниволумабом и сунитинибом отмечалось повышение концентрации

креатинина разной степени, в то время как в группе ниволумаб + пазопаниб аналогичное явление развилось в 5 % случаев. В группе ниволумаб + сунитиниб у 9,1 % пациентов имело место ОПП, что привело к прекращению терапии [55].

В исследовании III фазы CLEAR сравнивались комбинации ленватиниба с пембролизумабом, ленватиниба с эверолимусом и сунитиниба в качестве 1-й линии терапии метастатического ПКР. Выживаемость без прогрессирования была выше в группе ленватиниб + пембролизумаб, медиана составила 23,9 мес против 9,2 мес в группе сунитиниба. ОВ также была выше в группе ленватиниба в комбинации с пембролизумабом. В данной группе нежелательные явления, приводящие к отмене обоих препаратов, зафиксированы в 13,4 % случаев, протеинурия 3,5 г/сут и более — в 7,7 % [56].

Механизмы развития нефротоксичности, связанные с таргетной терапией ингибиторами тирозинкиназы

Ингибирование VEGF — одно из наиболее успешных направлений лечения злокачественных новообразований. Ингибиторы тирозинкиназы, такие как пазопаниб, сунитиниб, акситиниб, ленватиниб, кабозантиниб, сорафениб, нацелены на ряд киназ и не являются селективными.

Например, сунитиниб ингибирует рецепторы VEGFR-1, VEGFR-2, фактора роста тромбоцитов (PDGFR), фактора стволовых клеток (c-KIT), fms-подобную тирозинкиназу 3 (FLT3), рецептор колоние-стимулирующего фактора 1-го типа и рецептор, кодируемый протоонкогеном *ret* (RET). Акситиниб, являющийся наиболее селективным препаратом, взаимодействует с VEGFR-1, -2 и -3. Все эти анти-VEGF-препараты имеют сходные побочные эффекты, наиболее частыми из которых являются желудочно-кишечные расстройства, кожная токсичность, усталость, гипертензия и почечные повреждения.

Патогенез артериальной гипертензии у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию, вероятно, связан с несколькими путями. В частности, с повышением периферического сосудистого сопротивления, вызванного антиангиогенной терапией, предполагаемые механизмы включают снижение образования оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, повышенную выработку сосудосуживающих факторов. VEGF способствует транскрипции эндотелиальной синтазы NO (eNOS), тем самым увеличивая выработку NO, а также индуцирует выработку простагличина (PGI₂) посредством активации фосфолипазы A₂, что приводит к вазодилатации. Следовательно, снижение продукции NO и PGI₂ в результате ингибирования VEGF может привести к вазоконстрикции и повышению артериального давления. Другой предполагаемый механизм увеличения периферического сопротивления включает повышенную активацию эндотелина 1, мощного вазо-

констриктора, который был обнаружен в плазме в более высоких концентрациях [57]. Лечение анти-VEGF также приводит к задержке натрия за счет снижения продукции NO [58]. Гипертензия и задержка натрия вызывают нарушение функционирования почек.

Патогенез протеинурии у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию, вероятно, связан с несколькими путями. VEGF необходим для поддержания почечной функции, и прерывание экспрессии VEGF может дезорганизовать нормальную функцию клубочков. Многим пациентам, у которых во время терапии развилась протеинурия, была выполнена биопсия почки. Наиболее частыми патологическими находками были тромботическая микроангиопатия, свидетельствующая о повреждении сосудов [59]. Другие наблюдаемые эффекты включали полулунный гломерулонефрит, фокальные сегментарные поражения гломерулосклероза, гломерулонефрит, опосредованный иммунными комплексами, нефропатию с минимальными изменениями и острый интерстициальный нефрит [60–62]. Взаимодействие между VEGF, генерируемым подоцитами, и VEGFR-2 на гломерулярных эндотелиальных клетках помогает поддерживать проницаемость гломерулярных сосудов [63]. Потеря эндотелиальных фенестраций в капиллярах, пролиферация гломерулярных эндотелиальных клеток (эндотелиоз) и потеря подоцитов вызваны ингибированием VEGF [63]. Лечение анти-VEGF также приводит к снижению экспрессии нефрина, что впоследствии приводит к повреждению подоцитов и протеинурии. Другой предполагаемый механизм протеинурии может включать паранеопластические нефропатии. Механизм развития почечной недостаточности во время лечения ингибиторами тирозинкиназы связан с потерей функции VEGF, что приводит к повреждению гломерулярных эндотелиальных клеток и подоцитов, сужению сосудов (за счет снижения продукции NO и PGI₂) и снижению кровотока в клубочках.

Учитывая риск повышения концентрации креатинина в крови и протеинурии, клиницисты должны оценивать почечную функцию и протеинурию перед каждым курсом лечения. В ряде исследований развитие протеинурии и повышение концентрации креатинина связывают с лучшим онкологическим прогнозом для пациентов [64, 65].

Ингибиторы mTOR и хроническая болезнь почек

Ингибиторы mTOR, включая темсиrolimus и эверолимус, являются другим классом препаратов для лечения ПКР. Наиболее частым побочным действием на почки при терапии данными препаратами является ОПП. Метаанализ 9 клинических исследований показал, что нефротоксичность на фоне действия ингиби-

торов mTOR развивается в 15,7 % случаев, грубое нарушение почечной функции – в 4,2 % [66].

Развитие протеинурии на фоне терапии ингибиторами mTOR ПКР не было описано.

Эверолимус может вызывать протеинурию у пациентов с донорской почкой [67]. Механизм повреждения почки ингибиторами mTOR неясен. Однако потенциально механизм может быть связан с повреждением трубочек. Эверолимус оказывал антипролиферативный эффект и усугублял повреждение почечных канальцев посредством аутофагии на моделях с мышами [68]. Это было подтверждено в ряде случаев у пациентов, принимавших ингибиторы mTOR, у которых обнаружено острое повреждение почечных канальцев [69].

Заключение

Таким образом, около трети пациентов с ПКР имеют недиагностированную ХБП на момент дебюта заболевания. Нефрэктомия ведет к прогрессированию ХБП. ХБП не является противопоказанием к проведению иммунотерапии, поскольку частота развития иНЯ идентична таковой в общей популяции. У пациентов с трансплантацией почки в анамнезе отмечается высокий риск развития отторжения и прогрессирования ХБП в терминальную стадию на фоне терапии ИКТ.

Ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы mTOR, а также рекомендованные на данный момент режимы комбинированного лекарственного лечения ПКР по результатам ретроспективных исследований не обладают высокой нефротоксичностью. Однако существует повышенный риск развития ХБП при лечении метастатического ПКР.

Наибольший интерес представляют режимы двойной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) и комбинированной иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + ленватиниб, пембролизумаб + акситиниб), рекомендованные в качестве 1-й линии для метастатического ПКР.

Необходимо проводить дополнительные исследования на большей выборке пациентов начиная с дебюта заболевания на предмет развития и прогрессирования ХБП на каждом этапе лечения. Пациенты с ХБП до начала лекарственной терапии должны наблюдаться у нефролога. Возможной тактикой при прогрессировании ХБП на фоне лекарственной терапии может являться редукция дозы в зависимости от СКФ, вплоть до полной отмены. Традиционным методом коррекции иНЯ служит назначение глюкокортикоидов. Проведение системной терапии при гемодиализе значительно усложняет процесс, поскольку необходимо учитывать фармакокинетику лекарственных средств, размер пор диализатора, скорости потоков крови и диализата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. The Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
3. SEER Explorer. Available at: <https://seer.cancer.gov/explorer/index.html> (accessed March 2, 2020).
4. Heng D.Y., Wells J.C., Rini B. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 2014;66(4):704–10. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.034
5. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(5):417–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1803675
6. Bex A., Mulders P., Jewett M. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(2):164–70. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5543
7. Dey S., Hamilton Z., Noyes S.L. et al. Chronic kidney disease is more common in locally advanced renal cell carcinoma. *Urology* 2017;105:101–7. DOI: 10.1016/j.urology.2017.03.033
8. Woldu S.L., Weinberg A.C., Roy Choudhury A. et al. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology. *Int Urol Nephrol* 2014;46(11):2127–32. DOI: 10.1007/s11255-014-0780-4
9. Ellis R.J., White V.M., Bolton D.M. et al. Tumor size and postoperative kidney function following radical nephrectomy. *Clin Epidemiol* 2019;11:333–48. DOI: 10.2147/CLEPS197968
10. Yang Y., Kozel Z., Sharma P. et al. Identifying patients with CKD risk at the time of nephrectomy: when to initiate nephrology consult. *J Onco-Nephrol* 2021;5(2):105–13.
11. Saly D.L., Eswarappa M.S., Street S.E., Deshpande P. Renal cell cancer and chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2021;28(5):460–8. DOI: 10.1053/j.ackd.2021.10.008
12. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol* 2019;30(5):706–20.
13. Sites of metastasis and survival in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the International mRCC Database Consortium. *J Clin Oncol* 2020;38(6_suppl):642–2. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.642
14. Lane B.R., Babineau D.C., Poggio E.D. et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2008;180(6):2363–8. DOI: 10.1016/j.juro.2008.08.036
15. Clark M.A., Shikanov S., Raman J.D. et al. Chronic kidney disease before and after partial nephrectomy. *J Urol* 2011;185(1):43–8. DOI: 10.1016/j.juro.2010.09.019
16. Cho A., Lee J.E., Kwon G.Y. et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26(11):3496–501. DOI: 10.1093/ndt/gfr094
17. Bravi C.A., Vertosick E., Benfante N. et al. Impact of acute kidney injury and its duration on long-term renal function after partial nephrectomy. *Eur Urol* 2019;76(3):398–403. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.040
18. Manohar S., Kompotiatis P., Thongprayoon C. et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor therapy is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transpl* 2019;34(1):108–17. DOI: 10.1093/ndt/gfy105
19. Cortazar F.B., Marrone K.A., Troxell M.L. et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016;90(3):638–47. DOI: 10.1016/j.kint.2016.04.008
20. Kitchlu A., Jhaveri K.D., Sprangers B. et al. Immune checkpoint inhibitor use in patients with end-stage kidney disease: an analysis of reported cases and literature review. *Clin Kidney J* 2021;14(9):2012–22. DOI: 10.1093/ckj/sfab090
21. Murakami N., Mulvaney P., Danesh M. et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int* 2021;100(1):196–205. DOI: 10.1016/j.kint.2020.12.015
22. Akturk H.K., Alkanani A., Zhao Z. et al. PD-1 inhibitor immune-related adverse events in patients with pre-existing endocrine autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(10):3589–92. DOI: 10.1210/je.2018-01430
23. Ansari J., Ali M., Farrag A. et al. Efficacy of nivolumab in a patient with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease on dialysis: case report and literature review. *Case Reports Immunol* 2018;2018:1623957. DOI: 10.1155/2018/1623957
24. Cheun H., Kim M., Lee H. et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors for end-stage renal disease patients undergoing dialysis: a retrospective case series and literature review. *Invest New Drugs* 2019;37(3):579–83. DOI: 10.1007/s10637-018-0673-y
25. Fernandez-Diaz A.B., Cunqueiro-Tomas A.J., Garcia-Medina A. et al. Are patients in haemodialysis good candidates for immunotherapy treatment? *Melanoma Res* 2019;29(5):553–5. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000616
26. Ito A., Hisano M., Takahashi M. et al. Complete response to nivolumab for metastatic renal cell carcinoma on hemodialysis patients; a case report. *Urol Case Rep* 2019;28:101048. DOI: 10.1016/j.eurc.2019.101048
27. Morinaga R., Kawahara T., Miyoshi Y. et al. Longer control of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma patients with end-stage kidney disease on dialysis. *Case Rep Oncol* 2019;12(2):608–12. DOI: 10.1159/000501768
28. Parisi A., Cortellini A., Cannita K. et al. Safe administration of anti-PD-L1 atezolizumab in a patient with metastatic urothelial cell carcinoma and end-stage renal disease on dialysis. *Case Rep Oncol Med* 2019;2019:3452762. DOI: 10.1155/2019/3452762
29. Tachibana H., Kondo T., Ishihara H. et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease at 2 centers. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(4):e772–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.04.004
30. Vitale M.G., Baldessari C., Milella M. et al. Immunotherapy in dialysis-dependent cancer patients: our experience in patients with metastatic renal cell carcinoma and a review of the literature. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(5):e903–8. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.06.009
31. Hirsch J.S., Wanchoo R., Ng J.H. et al. Use of immune checkpoint inhibitors in end stage kidney disease patients, single center experience and review of the literature. *Kidney360* 2020;1(5):399–402. DOI: 10.34067/KID.0000422020
32. Jain J., Stein J., Garje R. Evaluation of checkpoint inhibitors in cancer patients with end-stage renal disease on hemodialysis: case series and review of the literature. *J Immunother* 2020;43(8):244–9. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000327
33. Osmán-García I., Congregado-Ruiz C.B., Lendinez-Cano G. et al. Outcomes and safety of biweekly and monthly nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma and dialysis: three case reports and literature review. *Urol Int* 2020;104(3–4):323–6. DOI: 10.1159/000504515
34. Mejia C.D., Frank A.M., Singh P., Yadav A. Immune check point inhibitor therapy-associated graft intolerance syndrome in a failed kidney transplant recipient. *Am J Transplant* 2021;21(3):1322–5. DOI: 10.1111/ajt.16326

35. Strohbehn I.A., Lee M., Seethapathy H. et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients on dialysis: a retrospective case series. *Am J Kidney Dis* 2020;76(2):299–302. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.02.451
36. Duni A., Kitsos A., Liapis G. et al. Acute kidney transplant rejection after administration of nivolumab in a dialysis patient with a failed graft. *Kidney Int Rep* 2021;6(5):1459–63. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.02.039
37. Tan B., Baxter M., Casasola R. Acute renal transplant rejection following nivolumab therapy for metastatic melanoma. *BMJ Case Rep* 2021;14(2):e238037. DOI: 10.1136/bcr-2020-238037
38. Izzedine H., Gueutin V., Gharbi C. et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs* 2014;32(4):769–73. DOI: 10.1007/s10637-014-0092-7
39. Abdel-Wahab N., Shah M., Suarez-Almazor M.E. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic review of case reports. *PLoS One* 2016;11(7):e0160221. DOI: 10.1371/journal.pone.0160221
40. Fadel F., El Karoui K., Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med* 2009;361(2):211–2. DOI: 10.1056/NEJMc0904283
41. Richards D.M., Kyewski B., Feuerer M. Re-examining the nature and function of self-reactive T cells. *Trends Immunol* 2016;37(2):114–25. DOI: 10.1016/j.it.2015.12.005
42. Koda R., Watanabe H., Tsuchida M. et al. Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: a case report. *BMC Nephrol* 2018;19(1):48. DOI: 10.1186/s12882-018-0848-y
43. Perazella M.A., Shirali A.C. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int* 2020;97(1):62–74. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.022
44. Cortazar F.B., Kibbelaar Z.A., Glezerman I.G. et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(2):435–46. DOI: 10.1681/ASN.2019070676
45. Gigante M., Blasi A., Lloverre A. et al. Dysfunctional DC subsets in RCC patients: *ex vivo* correction to yield an effective anti-cancer vaccine. *Mol Immunol* 2009;46(5):893–901. DOI: 10.1016/j.molimm.2008.09.015
46. Kitchlu A., Jhaveri K.D., Wadhvani S. et al. A systematic review of immune checkpoint inhibitor-associated glomerular disease. *Kidney Int Rep* 2021;6(1):66–77. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.10.002
47. Mamlouk O., Selamet U., Machado S. et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):2. DOI: 10.1186/s40425-018-0478-8
48. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib *versus* sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9
49. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib *versus* sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989
50. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S. et al. Cabozantinib *versus* sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115–25. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.012
51. Rixe O., Bukowski R.M., Michaelson M.D. et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(11):975–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70285-1
52. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
53. Powles T., Plimack E.R., Soulieres D. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
54. Mielczarek L., Brodziak A., Sobczuk P. et al. Renal toxicity of targeted therapies for renal cell carcinoma in patients with normal and impaired kidney function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;87(6):723–42. DOI: 10.1007/s00280-021-04260-y
55. Amin A., Plimack E.R., Ernstoff M.S. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):109.
56. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
57. Kappers M.H.W., van Esch J.H.M., Sluiter W. et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010;56(4):675–81. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690
58. Hayman S.R., Leung N., Grande J.P., Garovic V.D. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep* 2012;14(4):285–94. DOI: 10.1007/s11912-012-0242-z
59. Usui J., Glezerman I.G., Salvatore S.P. et al. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum. Pathol.* 2014;45(9):1918–27. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.05.015
60. Stylianou K., Lioudaki E., Papadimitrakaki E. et al. Crescentic glomerulonephritis associated with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor and bisphosphonate administration. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(5):1742–5. DOI: 10.1093/ndt/gfr093
61. Rolleman E.J., Weening J., Betjes M.G. Acute nephritic syndrome after anti-VEGF therapy for renal cell carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6):2002–3. DOI: 10.1093/ndt/gfp140
62. Winn S.K., Ellis S., Savage P. et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis associated with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib: a class effect? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):673–5. DOI: 10.1093/ndt/gfn625
63. Eremina V., Sood M., Haigh J. et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J. Clin. Invest.* 2003;111(5):707–16. DOI: 10.1172/JCI17423
64. Soric M.J., Rowland A., Kichenadasse G. et al. Risk factors of proteinuria in renal cell carcinoma patients treated with VEGF inhibitors: a secondary analysis of pooled clinical trial data. *Br J Cancer* 2016;114(12):1313–7. DOI: 10.1038/bjc.2016.147
65. Czarnecka A.M., Sobczuk P., Korniluk J. et al. Long-term response to sunitinib: everolimus treatment in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2017;13(1):31–49. DOI: 10.2217/fon-2016-0355
66. Paluri R.K., Sonpavde G., Morgan C. et al. Renal toxicity with mammalian target of rapamycin inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncol Rev* 2019;13(2):455. DOI: 10.4081/oncol.2019.455
67. Bertoni E., Bruschi M., Candiano G. et al. Posttransplant proteinuria associated with everolimus. *Transplant Proc* 2009;41(4):1216–7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.03.093
68. Nakagawa S., Nishihara K., Inui K., Masuda S. Involvement of autophagy in the pharmacological effects of the mTOR inhibitor everolimus in acute kidney injury. *Eur J Pharmacol* 2012;696(1–3):143–54. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.09.010
69. Izzedine H., Escudier B., Rouvier P. et al. Acute tubular necrosis associated with mTOR inhibitor therapy: a real entity biopsy-proven. *Ann Oncol* 2013;24(9):2421–5. DOI: 10.1093/annonc/mdt233

Благодарность. Авторы выражают благодарность д.м.н. Е.В. Шутову за помощь в подготовке статьи, научную консультацию и написание разделов, посвященных патогенезу хронической болезни почек на фоне лекарственной терапии.

Acknowledgement. The authors thank Dr. E.V. Shutov for his help in article writing, scientific consultation and writing of the sections on chronic kidney pathogenesis during drug therapy.

Вклад авторов

К.С. Титов: разработка дизайна статьи;

Е.В. Шутов: научная консультация, написание разделов, посвященных патогенезу хронической болезни почек на фоне лекарственной терапии;

А.А. Алимов: анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

С.С. Лебедев: редактирование раздела, посвященного хирургическому лечению;

А.А. Киричек, Г.М. Запиров: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

K.S. Titov: developing the article design;

E.V. Shutov: scientific consultation, writing of the sections on chronic kidney pathogenesis during drug therapy;

A.A. Alimov: analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

S.S. Lebedev: editing of the section on surgical treatment;

A.A. Kirichek, G.M. Zapirov: reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>

Е.В. Шутов / E.V. Shutov: <https://orcid.org/0000-0002-1213-8600>

А.А. Алимов / A.A. Alimov: <https://orcid.org/0009-0003-4479-683X>

С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

А.А. Киричек / A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

Г.М. Запиров / G.M. Zapirov: <https://orcid.org/0000-0003-2347-4615>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.04.2023. Принята к публикации: 12.09.2023.

Article submitted: 26.04.2023. Accepted for publication: 12.09.2023.