

Онконефрология: поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов

Обзор литературы – Часть 1

Е.В. Захарова^{1,2,3*}, **О.Д. Остроумова**^{2,4**}

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский проезд 5

² ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

³ ГБОУ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, 20/1

⁴ ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119146, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 19-1

Onco-nephrology: anti-cancer drug-induced kidney damage

Review of literature – Part 1

E.V. Zakharova^{1,2,3*}, **O.D. Ostroumova**^{2,4**}

¹ S.P. Botkin City Hospital, 5, 2nd Botkinsky dr., 125284, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 BARRIKADNAYA str., 123995, Moscow, Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya str., 127473, Moscow, Russia

⁴ 1st Moscow State Medical University n.a. I.M Sechenov, 19-1 Bolshaya Pyrogovskaya str., 119146, Moscow, Russia

Ключевые слова: острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, противоопухолевые лекарственные средства, таргетные препараты, иммунотерапия

Резюме

Лекарственные нефропатии представляют собой обширную и разнородную группу состояний, патогенетически обусловленных как прямой нефротоксичностью, так и рядом опосредованных побочных эффектов лекарственных средств (ЛС). При этом может развиваться как острое почечное повреждение, так и хроническая болезнь почек, а также сочетание острых и хронических повреждений и изменений. Лекарственное поражение почек может быть обусловлено повреждением всех сегментов нефрона – сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция. Противоопухолевые ЛС подразделяются на «традиционные», таргетные, и средства иммунотерапии. Механизмы почечного повреждения, прямо или косвенно ассоциированного с применением противоопухолевых лекарственных препаратов, включают: 1) снижение перфузии почек вследствие потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт и/или алиментарной гиповолемии, обусловленных применением противоопухолевых ЛС, но без их прямой нефротоксичности; 2) дисфункцию эндотелия внутрипото-

Адрес для переписки: Елена Викторовна Захарова
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Elena V. Zakharova
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>; eLibrary SPIN: 2059-4649

** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

чечных сосудов в результате побочных эффектов ЛС; 3) прямое токсическое действие ЛС на клетки внутрипочечных сосудов или канальцев; 4) отложение кристаллов ЛС или их метаболитов с обструкцией почечных канальцев; 5) интерстициальный воспалительный процесс в рамках аллергической реакции на ЛС; и 6) иммуноопосредованные поражения клубочков и интерстиция. При этом одно и то же ЛС в разных клинических ситуациях может индуцировать поражение различных отделов нефрона, а механизмы развития нефропатии при повреждении тех или иных почечных структур могут в значительной степени пересекаться. По мере все более широкого внедрения в клиническую практику новых таргетных препаратов и средств иммунотерапии и улучшения выживаемости пациентов с онкозаболеваниями, почечные побочные эффекты противоопухолевой терапии оказывают возрастающее влияние на отдаленный прогноз, а их изучение приобретает особую актуальность. Сравнительно недавно появившаяся в составе нефрологии специальность – онконейрология – активно занимается исследованием именно этой проблемы. В настоящем обзоре мы приводим информацию о существующих в настоящее время, в том числе и самых современных, противоопухолевых ЛС с учетом механизма их действия, освещаем патогенез и клинико-морфологические варианты поражения почек, ассоциированные с применением различных классов и групп, а также отдельных противоопухолевых ЛС, и представляем сводные данные литературы в виде подробных справочных таблиц.

Abstract

Drug-induced kidney injury represents a huge variety of conditions, directly or indirectly associated with drug toxicity and other drug adverse events. In this setting both acute kidney injury and chronic kidney disease, and acute injury on the top of chronic disease is common. Drug-induced kidney injury may result from the damage of all nephron segments: vasculature, glomeruli, tubules and interstitial space. Anti-cancer drugs include conventional, targeted (biological), and immunotherapy groups. The mechanisms of kidney injury associated with the anti-cancer drugs exposure include: 1) kidney hypoperfusion due to the gastrointestinal losses and volume depletion, resulting from the drug adverse events without direct nephrotoxicity; 2) endothelial dysfunction of kidney microvasculature, caused by anticancer-drugs adverse effects; 3) direct toxic tubular and glomerular endothelial damage; 4) anticancer-drug metabolites crystals intratubular deposition with tubular obstruction; 5) interstitial inflammation as a result of hypersensitivity drug reactions; and 6) immune-mediated glomerular and interstitial damage. Of note, the same anti-cancer drug may cause the damage of more than one segment of nephron, and the mechanisms of injury may interfere. Since novel biological target drugs and immunotherapy became widely implemented, and survival of patients with malignancies improved, anti-cancer drugs adverse kidney effects more and more influence long-term outcomes, and the knowledge of these effects turned to be mandatory. Recently emerged field of onco-nephrology, among other issues, study the anti-cancer drugs influence on the kidney health. In this review, we collected information about all classes of anti-cancer drugs in use, including novel target and immunotherapy agents, and highlighted pathogenesis, clinical and pathology presentation of different types of kidney injury, associated with different classes, groups, and particular anti-cancer drugs, and summarize the main data in the tables.

Key words: acute kidney injury, chronic kidney disease, malignancies, anti-cancer drugs, targeted cancer therapies, immunotherapies

Актуальность проблемы

Лекарственные нефропатии представляют собой обширную и разнородную группу состояний, патогенетически обусловленных как прямой нефротоксичностью, так и рядом опосредованных побочных эффектов лекарственных средств (ЛС). При этом может развиваться острое повреждение почек (ОПП) и хроническая болезнь почек (ХБП), а также наложение ОПП на предсуществующую ХБП. Лекарственное поражение почек, как острое, так и хроническое, может быть обусловлено повреждением всех сегментов нефрона – сосудов, клубочков, канальцев и интерстиция.

Механизмы почечного повреждения, прямо или косвенно ассоциированного с применением противоопухолевых ЛС, включают: 1) снижение перфузии

почек вследствие потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт и/или алиментарной гиповолемии, обусловленных применением ЛС, но без их прямой нефротоксичности; 2) дисфункцию эндотелия внутрипочечных сосудов в результате побочных эффектов противоопухолевых ЛС; 3) прямое токсическое действие ЛС на клетки внутрипочечных сосудов или канальцев; 4) отложение кристаллов ЛС или их метаболитов с обструкцией почечных канальцев; 5) интерстициальный воспалительный процесс в рамках аллергической реакции на ЛС; и 6) иммуноопосредованные поражения клубочков и интерстиция. При этом одно и то же ЛС в разных клинических ситуациях может индуцировать поражение различных отделов нефрона, а механизмы развития нефропатии при повреждении тех или иных почечных структур могут в значительной степени пересекаться.

По мере все более широкого внедрения в клиническую практику противоопухолевых ЛС, в особенности новых таргетных препаратов и средств иммунотерапии, и улучшения выживаемости пациентов с онкозаболеваниями, почечные побочные эффекты противоопухолевой терапии оказывают возрастающее влияние на отдаленный прогноз, а их изучение приобретает особую актуальность. Сравнительно недавно появившаяся в составе нефрологии специальность – онконефрология, активно занимается исследованием именно этой проблемы. Так, в программной статье L. Cosmai et al 2016 года «Десять заповедей онконефрологии» нефротоксические эффекты противоопухолевых препаратов занимают вторую по значимости позицию [1]. Вопросы нефротоксичности противоопухолевых ЛС также широко обсуждались на Согласительной конференции KDIGO по вопросам онконефрологии в 2019 году [2]. В настоящем обзоре мы осветим поражения почек, ассоциированные с применением противоопухолевых ЛС, не касаясь таких важных аспектов онконефрологии, как паранеопластические и парапротейнемические нефропатии, синдром лизиса опухоли, контраст-индуцированная нефропатия и радиационные поражения почек.

Континуум острых и хронических повреждений структуры и функции почек

Состояния, приводящие к повреждению структуры или функции почек, общепринято рассматриваются как острые или хронические в зависимости от их продолжительности. Согласно клиническим практическим рекомендациям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек/Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) [3] ОПП определяется как повышение сывороточного креатинина (СКр) на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов; или повышение СКр в $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или уменьшение объема мочи до $< 0,5$ мл/кг/час в течение 6 часов. В рекомендациях KDIGO постулируется, что ОПП представляет собой не заболевание, а клинический синдром – гетерогенное состояние, являющееся результатом множества воздействий. Причины ОПП традиционно подразделяют на «пре-ренальные» – обусловленные снижением перфузии почек; «ренальные» – такие как острый интерстициальный нефрит, острые гломерулярные и сосудистые поражения; и «пост-ренальные» – обусловленные обструкцией мочевыводящих путей. Синдром ОПП включает как непосредственное повреждение почек, так и острое нарушение их функции независимо от того, является ли его причиной поражение почек как таковых, или преобладает влияние «внепочечных» факторов. Более того, «пре-ренальное» ОПП,

в условиях продолжающейся гипоперфузии почек с развитием ишемического канальцевого некроза, трансформируется таким образом в «ренальное» ОПП. Среди множества предрасполагающих к развитию ОПП факторов выделяют и злокачественные новообразования, а среди непосредственных воздействий – применение нефротоксических препаратов, которые являются причиной ОПП у 20-30% больных. Вместе с тем, к предрасполагающим факторам относятся также дегидратация и гиповолемия, нередко имеющие место у пациентов с онкозаболеваниями, получающих химиотерапию, и существующая ХБП, распространенность которой в популяции онкологических больных, особенно старшего возраста, достаточно высока [3].

Под ХБП, согласно клиническим практическим рекомендациям KDIGO [4], понимают нарушения структуры или функции почек, персистирующие более трех месяцев и оказывающие влияние на состояние здоровья. Критерии ХБП (если любой из них сохраняется более 3-х месяцев) включают маркеры повреждения почек (один или более): альбуминурию ≥ 30 мг/сут, изменения осадка мочи, электролитные и другие нарушения вследствие тубулопатий, гистологические изменения, структурные нарушения, выявленные с помощью визуализирующих методов обследования, и трансплантацию почки в анамнезе; и/или скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м². ХБП, также как и ОПП – наднозологическое понятие, объединяющее различные заболевания, при которых изменяется структура и функция почек и наблюдаются разнообразные клинические проявления, в той или иной мере связанные с причиной, тяжестью поражения и скоростью прогрессирования. Причины ХБП, в зависимости от локализации поражения, делятся на гломерулярные, тубулоинтерстициальные и сосудистые, причем все эти поражения могут иметь лекарственную природу и/или быть обусловлены злокачественными новообразованиями [4].

Таким образом, как ОПП, так и ХБП имеют множество причин, но необходимо отметить, что каждая из этих причин может вызывать изменения функции или структуры почек, не соответствующие ни критериям ОПП, ни критериям ХБП. Поэтому с целью обеспечения интегрированного клинического подхода к больным с функциональными и структурными изменениями почек было предложена концепция «острых болезней и повреждений почек» (ОБП) [3]. Критерии ОБП включают наличие ОПП или: снижение СКФ до < 60 мл/мин/1,73 м² менее 3 месяцев; или снижение СКФ $\geq 35\%$; или повышение СКФ $> 50\%$ в течение менее 3 месяцев; или наличие маркеров повреждения почек (см. критерии ХБП) в течение менее 3 месяцев. Так, если длительность заболевания/состояния не превышает 3-х месяцев или неизвестна, у пациента может быть ХБП, ОБП (в том числе ОПП) или их сочетание [3, 4].

Спектр противоопухолевых лекарственных препаратов

Противоопухолевые ЛС могут быть условно подразделены на «традиционные», таргетные и средства иммунотерапии [5-9]. В Таблицах 1-3 представлены

основные классы и механизмы действия противоопухолевых ЛС, а также названия отдельных противоопухолевых препаратов.

Таблица 1 | Table 1

«Традиционные» противоопухолевые лекарственные средства [5, 6, 9-12]

Spectrum of the conventional anti-cancer drugs [5, 6, 9-12]

Класс, механизм действия	Группа	Препараты
Препараты платины, ингибирующие репликацию ДНК		Цисплатин
		Карбоплатин
		Оксиплатин
Алкилирующие препараты, ингибирующие репликацию ДНК, продукцию РНК, и вызывающие межцепочечную перекрестную сшивку ДНК	Производные хлорметина	Циклофосфамид
		Ифосфамид
		Мелфалан
		Хлорамбуцил
	Этил- и метилмеламины	Гексаметиленмеламин
		Тиотепа
	Препараты хлорэтилнитрозомочевины	Кармустин
		Семустин
		Стрептозоцин
		Бендамустин
Эстрамустин		
Триазены	Дакарбазин	
	Прокарбазин	
	Темозоломид	
Производные азиридинилбензохинона	Диазихон	
Растительные алкилирующие препараты	Трабекетедин	
Алкилсульфонаты	Бусульфан	
Антиметаболиты, ингибирующие продукцию ДНК за счет встраивания химически измененных нуклеозидов или делеции нуклеозидов	Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат
		Пеметрексед
	Аналоги пиримидина	5-Флуороурацил
		Капецитабин
		Цитарабин
		Азациитидин
	Аналоги пурина и родственные им ингибиторы	Гемцитабин
		Пентостатин
		Флударабин
		Кладрибин
Клофарабин		
Аналоги гуанина	Деоксикофомицин	
	Меркаптопурин	
	Тиогуанин	
Ингибиторы микротрубочек, воздействующие на сборку и функцию микротрубочек	Таксаны	Паклитаксел
		Доцетаксел
Ингибиторы топоизомеразы, вызывающие разрыв цепочек ДНК	Алкалоиды барвинка розового	Винбластин, винкрестин, виндестин и винорелбин
		Камптотецины
	Эпиподофиллотоксины	Иринотекан
Противоопухолевые антибиотики, вызывающие фрагментацию ДНК с блокадой синтеза ДНК/РНК	Антрациклины	Этопозид
		Даунорубицин, доксорубицин
	Гликопептидные антибиотики	Эпирубицин, идарубицин
		Блеомицин
Митозаны	Митрамицин	
	Митомицин С	
Модуляторы рецепторов эстрогенов, блокирующие пролиферацию клеток		Тамоксифен
Триоксид мышьяка, вызывающий деградацию рецепторов ретиноевой кислоты		Триоксид мышьяка

Таблица 2 | Table 2

Таргетные противоопухолевые лекарственные препараты [5, 7, 9-12]
Spectrum of the targeted anti-cancer therapies [5, 7, 9-12]

Класс, механизм действия	Группа	Препараты		
Препараты, воздействующие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor/VEGF)	Ингибиторы VEGF	Бевацизумаб Афлиберсепт		
	Ингибиторы рецепторов VEGF	Рамуцирумаб		
	Ингибиторы VEGF тирозинкиназ	Сунитиниб		
		Сорафениб		
		Акситиниб		
		Регорафениб		
		Пазопаниб Вандетаниб		
Препараты, воздействующие на рецепторы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptors/EGFR)	Ингибиторы рецептора 1 EGFR	Цетуксимаб Панитумумаб		
	Ингибиторы тирозинкиназ EGFR	Эрлотиниб Гефитиниб Афатиниб		
		Ингибиторы рецептора 2 эпидермального фактора роста (human epidermal growth factor receptor 2/HER2)	Трастузумаб Пертузумаб	
			Ингибиторы тирозинкиназ HER2	Лапатиниб
	Препараты, воздействующие на серин-треониновую протеинкиназу B-RAF (serine-threonine kinases B-raf /B-RAF)	Ингибиторы B-RAF	Вемурафениб Дабрафениб	
			Препараты, воздействующие на киназу анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase/ALK)	Ингибиторы ALK
	Препараты, воздействующие на BCR-ABL (гибридный белок, являющийся продуктом «филадельфийской хромосомы») и KIT (рецептор фактора роста стволовых клеток)	Ингибиторы тирозинкиназ BCR-ABL и KIT	Иматиниб Дазатиниб Нилотиниб Бозутиниб Понатиниб	
Препараты, воздействующие на регуляторы апоптоза			Ингибиторы B-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2/BCL-2)	Венетоклакс
			Ингибитор деацетилазы гистона	Панобиностат
			Ингибитор фосфоинозитид-3-киназы	Иделалисиб
			Ингибиторы циклин-зависимых киназ	Фавопиридол Динациклиз
Препараты, воздействующие на Брутон тирозинкиназу (Bruton's tyrosine kinase/BTK)	Ингибиторы BTK	Ибрутиниб, акалабрутиниб		
Препараты, воздействующие на митоген-активированную протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase/MEK)	Ингибиторы MEK	Траметиниб		
Препараты, воздействующие на мишень рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin/mTOR)	Ингибиторы mTOR	Сиролимус Темсиролимус Эверолимус		
		Препараты, воздействующие на клеточный цикл	Ингибиторы протеасом	Бортезомиб Карфилзомиб Иксазомиб
			Ингибитор цинксодержащих гистондеацетилаз класса I (histone deacetylase/HDAC)	Вориностат
Akt-ингибитор протеин-киназы B (protein kinase B/PKB)	Перифозин			
Препараты, вызывающие лизис лимфоцитов	Ингибиторы B-лимфоцитарного антигена CD20	Обинтузумаб Офатумумаб		
		Ингибитор гликопротеина CD52	Алемутузумаб	

Таблица 3 | Table 3

Средства иммунотерапии опухолей [5, 8-12]

Anti-cancer immunotherapies [5, 8-12]

Класс, механизм действия	Группа	Препараты
Ингибиторы иммунных контрольных точек/ immune check-point inhibitors (ICI's)	Ингибиторы цитотоксического антигена Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4/CTLA-4)	Ипиллумаб Тремелиумаб
	Антагонисты рецепторов программированной клеточной смерти 1 (programmed cell death-1/ PD-1)	Пембролизумаб Ниволумаб Атезолизумаб
	Ингибиторы иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (killer-cell Immunoglobulin-like Receptors/ KIR)	Лириумаб
Т-клетки с химерическими антигенными рецепторами (chimeric antigen receptor T-cells/CART-cells)		
Препараты, влияющие на цитокиновые механизмы	Интерлейкины	Интерлейкин-2
	Антиинтерлейкин-6	Силтуксимаб
Интерфероны		Интерферон-α
Иммуномодуляторы		Талидомид
		Леналидомид
		Помалидомид

Варианты повреждения почек при использовании противоопухолевых препаратов, и основные патогенетические механизмы

Поскольку ОПП, ОБП и ХБП представляют собой континуум, причем часть исходно «острых» состояний при персистировании повреждающего механизма приобретает «хронический» характер, а злокачественные новообразования и противоопухолевые ЛС могут быть предрасполагающими факторами и воздействиями, приводящими к развитию любого из этих состояний или их сочетания [3, 4], мы будем далее рассматривать поражения почек по клинико-морфологическим вариантам и по классам препаратов, а не по длительности. Детальная патогенетическая и клинико-морфологическая характеристика различных вариантов поражения почек лежит далеко за пределами данной публикации, ниже мы представляем лишь основную информацию о патогенезе наиболее важных типов лекарственных повреждений, а конкретные клинические и морфологические варианты повреждения, ассоциированные с группами препаратов и отдельными препаратами, даем ниже в виде справочного материала в сводных Таблицах 4-6.

Тромботическая микроангиопатия

Описано несколько механизмов развития лекарственно-индуцированной тромботической микроангиопатии (ТМА) при воздействии противоопухолевых ЛС. Первый тип развивается в результате прямого повреждения эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла почек, в особенно-

сти гломерулярных капилляров, с высвобождением из поврежденного эндотелия мультимеров фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена, отложением на обнаженной поверхности эндотелия фибрина и тромбоцитов, и формированием тромбов микроциркуляторного русла. Этот механизм ассоциирован с такими противоопухолевыми ЛС как митомицин С, гемцитабин, цисплатин, комбинация деоксиформидина с пегилированным доксорубицином и комбинация антрациклинов с митомицином С или 5-флуороурацилом. Второй тип обусловлен воздействием ингибиторов ангиогенеза, таких как антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста/vascular endothelial growth factor (VEGF) или рецептору VEGF и ингибиторы тирозинкиназы VEGF, и не связан с прямым повреждением клеток эндотелия сосудов. Нарушение сигнального пути VEGF ведет к нарушению пролиферации и к дисфункции эндотелия, в том числе эндотелия клубочковых капилляров, и служит пусковым механизмом для патогенетического каскада с формированием в конечном итоге клинико-морфологической картины ТМА. Возможно развитие ТМА в результате дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента под воздействием анти-VEGF препаратов у пациентов с генетической предрасположенностью (лекарственный комплемент-ассоциированный гемолитико-уремический синдром) или же вследствие образования аутоантител к ADAMTS-13 при применении интерферона (лекарственная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура). ТМА может развиваться у пациентов, получавших блеомицин, даунорубин, препараты гидроксимочевины, различные ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы протеасомы и ингибиторы мишени рапамицина млекопитаю-

щих/mammalian target of rapamycin (mTOR). Клинические проявления лекарственно-индуцированной ТМА включают развитие (усугубление) артериальной гипертензии, протеинурию, почечную недостаточность (ОПП или ХБП), тромбоцитопению и лабораторные признаки микроангиопатического гемолiza [5-9, 13-17].

Гломерулярные повреждения

В целом, поражения клубочкового аппарата при воздействии противоопухолевых ЛС могут быть подразделены на два специфических типа: прямое клеточное повреждение и иммуно-опосредованное повреждение. Первый механизм включает описанное выше повреждение клеток эндотелия с развитием ТМА, и повреждение эпителиальных клеток (подоцитов) с развитием болезни минимальных изменений и фокального сегментарного гломерулосклероза. Второй механизм ассоциирован с возникновением иммунокомплексного гломерулонефрита (ИК-ГН) и связан с активацией адаптивного иммунного ответа на ЛС или их метаболиты. В частности, патогенез поражения почек при воздействии ингибиторов иммунных контрольных точек/immune check-point inhibitors (ICI's) связывают с высвобождением цитокинов при гибели опухолевых клеток, что ведет к воспалительному ответу и активации антиген-представляющих клеток, в свою очередь активирующих Т-лимфоциты с возникновением популяции аутореактивных Т-клеток разрушающих нормальные ткани. Кроме того, в этом контексте описано образование антител к двуспиральной ДНК и антицитоплазматических антител (АНЦА). Развитие лекарственной мембранозной нефропатии наиболее вероятно обусловлено фильтрацией лекарственных неантигенов через гломерулярный барьер, их имплантацией на субэпителиальной поверхности гломерулярной базальной мембраны и связыванием *in situ* с циркулирующими антителами к этим антигенам [5-12, 14-19].

Болезнь минимальных изменений и фокальный сегментарный гломерулосклероз

Болезнь минимальных изменений (БМИ) может осложнять применение всех классов противоопухолевых ЛС, причем среди «традиционных» препаратов с развитием БМИ ассоциированы в основном антрациклины. БМИ наблюдается и при использовании таких таргетных препаратов, как ингибиторы VEGF и ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста/epidermal growth factor receptors (EGFR), серин-треониновой протеинкиназы B-raf/serine-threonine kinases B-raf (B-RAF), митоген-активированной протеинкиназы/mitogen-activated protein kinase (MEK) и ингибиторы mTOR. Применение средств иммунотерапии – ингибиторов иммунных контрольных точек, интерферонов

и иммуномодуляторов также может осложняться развитием БМИ. Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), в том числе и коллабирующий, может развиваться при использовании антрациклинов, антител к VEGF, ингибиторов различных тирозинкиназ, и интерферона. Клинически эти подоцитопатии проявляются в виде протеинурии нефротического уровня или полного нефротического синдрома, в части случаев с явлениями ОПП [5-12, 14-19].

Иммунокомплексные гломерулонефриты

Возникновение мембранозной нефропатии (МН) ассоциировано с применением ингибиторов EGFR и интерферона. ИК-ГН наблюдался при использовании антител к VEGF и ингибиторов EGFR, а применение ингибиторов иммунных контрольных точек ассоциировано с развитием волчаночно-подобного ИК-ГН и С-3 гломерулонефрита. Описаны также единичные случаи волчаночно-подобного ИК-ГН при использовании интерферона- α . Случаи IgA-нефропатии (IgA-Н) отмечались у больных, получавших ингибиторы EGFR, антитела к VEGF, ингибиторы mTOR и ингибиторы иммунных контрольных точек. Мембранопротрофирующий гломерулонефрит (МПГН) описан у пациентов, получавших гемцитабин, антитела к VEGF и интерферон. Клинически ИК-ГН проявляются протеинурией, нередко нефротического уровня, микрогематурией, и, в ряде случаев, ОПП [5-12, 14-19].

Малоиммунный гломерулонефрит с полулуниями

Этот вариант поражения почек описан лишь в отдельных случаях на фоне терапии ингибитором EGFR эрлотинибом (АНЦА-негативный) и ингибитором иммунных контрольных точек тремелимабом (АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный) [5-12, 14-19].

Тубулоинтерстициальные повреждения

Острый канальцевый некроз и тубулопатии

Острое повреждение канальцев/острый канальцевый некроз (ОКН) характеризуется гибелью (некрозом) клеток канальцевого эпителия с последующим воспалением и нарушением транспортных функций канальцевого аппарата и представляет собой самый распространенный вариант нефротоксического воздействия противоопухолевых ЛС. Тубулотоксическим эффектом обладают препараты платины, ифосфамид, пеметрексед, препараты хлорэтилнитрозомочевин, ингибиторы B-RAF, EGFR, mTOR, киназы анапластической лимфомы/anaplastic lymphoma kinase/ (ALK) и гибридного белка BCR-ABL, а также иммуномодуляторы и многие другие препараты. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек, а также Т-клеток с химерическими антигенными рецепторами к специфическим

опухолевым антигенам/chimeric antigen receptor T-cells/CART-cells (CART-клеток) может приводить к развитию ОКН за счет синдрома высвобождения цитокинов и вызванной им капиллярной утечки жидкости с пре-ренальным механизмом повреждения канальцев. Кроме того, как уже было отмечено выше, ОКН может возникать в условиях гипоперфузии почек в отсутствие прямой нефротоксичности у пациентов с тяжелой пролонгированной гиповолемией, обусловленной токсическим воздействием различных противоопухолевых ЛС на желудочно-кишечный тракт.

В зависимости от того, поражаются ли проксимальные или дистальные сегменты канальцев, петля Генле или собирательные трубочки, может развиваться почечный канальцевый ацидоз, гипокалиемия, гипофосфатемия (комбинация этих нарушений представляет собой приобретенный синдром Фанкони), почечный сольтеряющий синдром, гипомагниемия, гипокальциемия и нефрогенный несахарный диабет. Развитие ОПП является как следствием собственно ОКН, так и результатом грубых водно-электролитных расстройств [5-12, 14, 16-23].

Кристаллическая нефропатия

Кристаллическая нефропатия характеризуется отложением в канальцах нерастворимых кристаллов, этот вариант повреждения свойственен преимущественно метотрексату и в меньшей степени помалидомиду. Нефротоксичность метотрексата обусловлена преципитацией нерастворимых метаболитов этого ЛС (7-гидроксиметотрексата) в просвете канальцев с их обструкцией и, что еще более важно в патогенезе ОПП, иногда необратимого с последующим образованием инфламмосом, секрецией цитокинов и запуском сигнального каскада воспаления с повреждением интерстиция. При длительном воздействии могут развиваться атрофия канальцев и фиброз интерстиция, являющиеся субстратом уже не ОПП, а ХБП [5-12, 14, 16-23].

Острый интерстициальный нефрит

Наиболее известным механизмом развития острого интерстициального нефрита (ОИН) явля-

ется аллергический механизм – результат реакций гиперчувствительности. Этот вариант является самым частым при повреждении почек на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек, и может протекать в том числе и с развитием гранулематозного интерстициального нефрита вследствие активации клеточного иммунитета. Кроме того, ОИН ассоциирован с использованием ифосфамида, карбоплатина, доксорубина и леналидомида. Клинические проявления аллергического ОИН, помимо ОПП, включают лихорадку, кожный зуд и гиперэозинофилию [5-12, 14, 16-23].

Хронический интерстициальный нефрит

Длительное применение ряда противоопухолевых ЛС и/или тяжесть вызванного ими повреждения могут явиться причиной необратимого поражения, то есть ХБП. Как уже упоминалось выше, развитие атрофии канальцев и фиброза интерстиция могут быть следствием кристаллической нефропатии на фоне применения метотрексата, а также возникать при использовании цисплатина, ифосфамида и препаратов хлорэтилнитрозомочевины, в особенности стрептозоцина и семустина [23].

Поражения почек, ассоциированные с использованием отдельных противоопухолевых препаратов

Сводные данные, обобщающие основные варианты лекарственно-индуцированных поражений почек, возникающих при использовании различных групп и отдельных противоопухолевых препаратов, приведены в Таблицах 4-6. Необходимо отметить, что в цитируемых публикациях далеко не во всех случаях выполнялась биопсия почки, поэтому морфологические варианты указаны только там, где имелась доступная информация. Кроме того, важно иметь в виду, что если клинические симптомы персистируют более 3 месяцев, ситуация по определению расценивается как ХБП независимо от характера повреждения.

Таблица 4 | Table 4

Поражения почек, обусловленные действием «традиционных» противоопухолевых лекарственных препаратов [5, 6, 9, 10, 14, 15, 20, 23, 24]

Adverse kidney effects of the conventional anticancer drugs [5, 6, 9, 10, 14, 15, 20, 23, 24]

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Класс: препараты платины			
	Цисплатин	ОПП, синдром Фанкони, гипомагниемия, дистальный РТА, сольтеряющий синдром, нефрогенный несахарный диабет, ХБП	ОКН, ОИН, ХИН, ТМА
	Карбоплатин	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, ХБП	
	Оксиплатин	ОПП, гипокалиемия	

Класс: алкилирующие препараты			
Производные хлорметина	Циклофосфамид	Гипонатриемия, синдром неадекватного антидиуреза	
	Ифосфамид	ОПП, синдром Фанкони, проксимальный и дистальный РТА, нефрогенный несахарный диабет, гипокалиемия, ХБП	ОКН, ОИН, ХИН, гломерулопатии (без уточнения)
	Мелфалан	ОПП, НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
	Хлорамбуцил	Гипонатриемия	
Этил- и метилмеламины	Гексаметилен-меламин		
	Тиотепа		
Препараты хлорэтилнитрозо-мочевины	Кармустин	ОПП, нефрогенный несахарный диабет, синдром Фанкони, проксимальный РТА, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, ХБП, уратный нефролитиаз	ОКН, ОИН, ХИН, ТМА
	Семустин		
	Стрептозоцин		
	Бендамустин		
	Эстрамустин		
Ломустин			
Триазены	Дакарбазин		
	Прокарбазин	ОПП	
	Темозоломид		
Производные азиридинилбензо-хинона	Диазихон	ОПП	
Растительные алкилирующие препараты	Трабекетедин	ОПП	
Алкилсульфонаты	Бусульфан		
Класс: антиметаболиты			
Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат	ОПП, ХБП	Кристаллическая нефропатия, ОКН, ХИН
	Пеметрексед	ОПП, дистальный РТА, нефрогенный несахарный диабет, ХБП	ОКН, ОИН
Аналоги пиримидина	5-Флуороурацил	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия	ОКН
	Капецитабин	ОПП	
	Цитарабин	ОПП	ТМА
	Азациитидин	ОПП, синдром Фанкони, полиурия, нефрогенный несахарный диабет	ОКН
	Гемцитабин	ОПП, гематурия, протеинурия, АГ	ТМА, МПГН
Аналоги пурина и родственные им ингибиторы	Пентостатин	Гипонатриемия	ОКН
	Флударабин	ОПП	
	Кладрибин		
	Клофарабин	ОПП, протеинурия, НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
	Деоксикофимицин	ОПП, гематурия	ТМА
Меркаптопурин	ОПП, синдром Фанкони	ОКН	
Аналоги гуанина	Тиогуанин	ОПП	
Класс: ингибиторы микротрубочек			
Таксаны	Паклитаксел	Гипонатриемия, гипокалиемия	ОКН, ТМА
	Доцетаксел		
Алкалоиды барвинка розового	Винбластин, винкрестин, виндестин и винорелбин	ОПП, синдром неадекватного антидиуреза	ОКН
Класс: ингибиторы топоизомеразы			
Камптотецины	Топотекан	ОПП	
	Иринотекан		
Эпиподифиллотоксины	Этопозод		
Класс: противоопухолевые антибиотики			
Антрациклины	Даунорубицин, доксорубицин	НС, ХБП	БМИ, ФСГС, кФСГС, ТМА
	Эпирубицин, идарубицин		
Гликопептидные антибиотики	Блеомицин	ОПП	ТМА
	Митрамицин (пликамицин)	ОПП	ОКН
Митозаны	Митомицин С	ОПП, гематурия, протеинурия, АГ	ТМА
Класс: прочие			
Модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен	НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
Триоксид мышьяка	Триоксид мышьяка	ОПП	ОИН, ОКН

АГ, артериальная гипертензия; БМИ, болезнь минимальных изменений; МПГН, мембранопрлиферативный гломерулонефрит; НС, нефротический синдром, ОИН, острый интерстициальный нефрит; ОКН, острый канальцевый некроз; ОПП, острое повреждение почек; РТА, ренальный тубулярный ацидоз; ТМА, тромботическая микроангиопатия; ХБП, хроническая болезнь почек; ХИН, хронический интерстициальный нефрит; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; кФСГС, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз

Таблица 5 | Table 5

Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов [5, 7-15, 20, 23-34]

Adverse kidney effects of the targeted cancer therapies [5, 7-15, 20, 23-34]

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Класс: препараты, воздействующие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)			
Ингибиторы VEGF	Бевацизумаб	АГ, протеинурия, НС, синдром «преэклампсии», ОПП	ТМА, МПГН, БМИ, кФСГС, ИК-ГН, IgA-Н, ОКН
	Афлиберсепт	АГ, протеинурия, ОПП	ТМА
Ингибиторы рецепторов VEGF	Рамуцирумаб		
Ингибиторы VEGF тирозинкиназ	Сунитиниб	АГ, протеинурия, синдром «преэклампсии»	БМИ, ФСГС, ОИН, ХИН, ТМА
	Сорафениб	АГ, протеинурия, гипофосфатемия, синдром «преэклампсии»	БМИ, ФСГС, ОИН, ХИН, ТМА
	Акситиниб	АГ, протеинурия	ТМА
	Регорафениб	АГ, гипофосфатемия, гипокальциемия, протеинурия, ОПП	
	Пазопаниб	АГ, протеинурия	ТМА
	Вандетаниб	АГ, гипокалиемия, гипокальциемия	
Класс: препараты, воздействующие на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)			
Ингибиторы рецептора 1 EGFR	Цетуксимаб	Гипомагниемия, гипокалиемия, гипонатриемия, ОПП, гломерулонефрит (без уточнения)	ИК-ГН
	Панитумумаб	Гипомагниемия, гипокалиемия, ОПП	ИГ-ГН
Ингибиторы тирозинкиназ EGFR	Эрлотиниб	Гипомагниемия, ОПП	малоиммунный ГН с полулуниями
	Гефитиниб	Гипокалиемия, задержка жидкости, ОПП, протеинурия	БМИ, МН, IgA-Н
	Афатиниб	Гипонатриемия, ОПП	
Ингибиторы HER2	Трастузумаб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия,	
	Пертузумаб	ОПП	
Ингибиторы тирозинкиназ HER2	Лапатиниб	Гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, ОПП, АГ	
Класс: Препараты, воздействующие на серин-треониновую протеинкиназу B-RAF (B-RAF)			
Ингибиторы B-RAF	Вемурафиниб	Синдром Фанкони, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия, ОПП, протеинурия	ОИН, ОКН
	Дабрафениб	Гипофосфатемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия. Гипофосфатемия, НС, ОПП	ОИН, ОКН, подоцитопатии
Класс: препараты, воздействующие на киназу анапластической лимфомы (ALK)			
Ингибиторы киназы ALK	Кризотиниб	ОПП, электролитные расстройства, отеки, микрокисты почек, ХБП	ОКН
Класс: препараты, воздействующие на BCR-ABL (белок, являющийся продуктом «филадельфийской хромосомы») и KIT (рецептор фактора роста стволовых клеток)			
Ингибиторы тирозинкиназ BCR-ABL и KIT	Иматиниб	АГ, гипокальциемия, гипофосфатемия, ОПП, синдром Фанкони, ХБП	ОКН, ТМА
	Дазатиниб	Протеинурия, АГ, отеки	ОКН, ТМА
	Нилотиниб	АГ	
	Бозутиниб	Гипофосфатемия	
	Понатиниб	АГ	
Класс: препараты, воздействующие на регуляторы апоптоза			
Ингибиторы BCL-2	Венетоклакс	Гипонатриемия	
Ингибитор деацетилазы гистона	Панобиностат	ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия,	
Ингибитор фосфоинозитид-3-киназы	Идефалисиб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, синдром Фанкони	
Ингибиторы циклин-зависимых киназ	Фавопиридол	ОПП	
	Динациклиб		
Класс: препараты, воздействующие на Брунтитрозинкиназу (BTK)			
Ингибиторы BTK	Ибрутиниб	АГ, отеки, ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия,	Гранулематозный ОИН
	Акалабрутиниб	ОПП	
Класс: препараты, воздействующие на митоген-активированную протеинкиназу (MEK)			
Ингибиторы MEK	Траметиниб	ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, НС, АГ	Подоцитопатии

Препараты, воздействующие на мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR)			
Ингибиторы mTOR	Сиролимус	Протеинурия, ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	БМИ, ФСГС, кФСГС, МН, МПГН, IgA-Н, ТМА, ОКН
	Темсиролимус	Протеинурия	ОКН, БМИ, ФСГС, кФСГС, ТМА, МПГН, МН, IgA-Н
	Эверолимус	Протеинурия, ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ТМА, БМИ, ФСГС, кФСГС, МПГН, МН, IgA-Н
Класс: Препараты, воздействующие на клеточный цикл			
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ТМА, ОИН, гранулематозный ОИН
	Карфилзомиб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ОКН, ТМА
	Иксазомиб	-	
Ингибитор HDAC 1	Вориностат	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия	
Акт-ингибитор PKB	Перифозин	Гипофосфатемия	
Класс: препараты, вызывающие лизис лимфоцитов			
Ингибиторы CD20	Офатумумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия,	
	Обинтузумаб	ОПП, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия	
Ингибитор CD52	Алемутузаб	ОПП, протеинурия, гематурия, нефролитиаз	Анти ГБМ нефрит

АГ, артериальная гипертензия; БМИ, болезнь минимальных изменений; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана; ИК-ГН, иммунокомплексный гломерулонефрит; МН, мембранозная нефропатия; МПГН, мембранопролиферативный гломерулонефрит; НС, нефротический синдром, ОИН, острый интерстициальный нефрит; ОКН, острый канальцевый некроз; ОПП, острое повреждение почек; РТА, ренальный тубулярный ацидоз; ТМА, тромботическая микроангиопатия; ХБП, хроническая болезнь почек; ХИН, хронический интерстициальный нефрит; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; кФСГС, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз; IgA-Н, IgA-нефропатия,

Таблица 6 | Table 6

Поражения почек, обусловленные действием средств иммунотерапии опухолей
[5, 8-11, 16-18, 20, 21, 25, 25, 28, 35-41]

Adverse kidney effects of the anticancer immunotherapies
[5, 8-11, 16-18, 20, 21, 25, 25, 28, 35-41]

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Класс: ингибиторы иммунных контрольных точек			
Ингибиторы CTLA-4	Ипилумаб	Гипонатриемия, гипокалиемия, ОПП, протеинурия, НС	ОИН, гранулематозный ОИН, ИК-ОИН, МН, БМИ, волчаночно-подобный ИК-ГН, ТМА
	Тремелиумаб		ИК-ГН, ГН с полулуниями
Антагонисты рецепторов PD-1	Пембролизумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, НС	ОИН, гранулематозный ОИН, ОКН, БМИ, ФСГС, кФСГС, МН, IgA-Н, С3-ГН, ТМА
	Ниволумаб		
	Атезолизумаб	ХБП	
Ингибиторы KIR	Лирилумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	
Класс: Т-клетки с химерическими антигенными рецепторами (CART-cells)			
	CART-cells	ОПП, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия, АГ	ОКН
Класс: препараты, влияющие на цитокиновые механизмы			
Интерлейкины	Интерлейкин-2	ОПП	ОКН
Антиинтерлейкин-6	Силтуксимаб	Гиперурикемия, гиперкалиемия	
Класс: интерфероны			
	Интерферон-α	ОПП, протеинурия, НС, АГ	ФСГС, кФСГС, БМИ, ТМА, волчаночно-подобный ИК-ГН
Класс: Иммуномодуляторы			
	Талидомид	Гиперкалиемия	
	Леналидомид	ОПП, синдром Фанкони, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ОКН, ОИН, аллергический ОИН в рамках DRESS-синдрома, БМИ
	Помалидомид	ОПП	Кристаллическая нефропатия

АГ, артериальная гипертензия; БМИ, болезнь минимальных изменений; ГБМ, гломерулярная базальная мембрана; ИК-ГН, иммунокомплексный гломерулонефрит; МН, мембранозная нефропатия; МПГН, мембранопролиферативный гломерулонефрит; НС, нефротический синдром, ОИН, острый интерстициальный нефрит; ОКН, острый канальцевый некроз; ОПП, острое повреждение почек; РТА, ренальный тубулярный ацидоз; ТМА, тромботическая микроангиопатия; ХБП, хроническая болезнь почек; ХИН, хронический интерстициальный нефрит; ФСГС, фокальный сегментарный гломерулосклероз; кФСГС, коллабирующий фокальный сегментарный гломерулосклероз; С3-ГН, С3-гломерулонефрит; IgA-Н, IgA-нефропатия, DRESS, Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами)

Заключение

Спектр поражений почек, ассоциированных с применением противоопухолевых ЛС чрезвычайно широк и включает практически все известные варианты нефропатий. Это обусловлено тем, что все группы препаратов, применяемых в настоящее время для лечения онкозаболеваний, обладают побочными почечными эффектами, и к тому же одни и те же препараты могут вызывать поражения и сосудов, и клубочков и тубулоинтерстициальных структур в рамках как острых, так и хронических повреждений, причем зачастую эти рамки стираются. В настоящем обзоре мы ставили своей целью ознакомить читателя с максимально полным спектром лекарственно-индуцированных поражений почек, ассоциированных с противоопухолевыми ЛС, не касаясь факторов риска, профилактики, частоты возникновения и принципов лечения этих состояний. Во второй части обзора литературы мы обсудим наиболее важные аспекты распространенности и профилактики лекарственно-индуцированных нефропатий, мониторингования основных показателей и ведения пациентов с онкозаболеваниями, получающих противоопухолевую терапию.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Cosmai L, Porta C, Gallieni M, Perazella MA.* Onco-nephrology: a decalogue. *NDT.* 2016; 31:515-519
2. KDIGO Controversies conference on Onco-Nephrology. December 2018. Milan, Italy. <https://kdigo.org/conferences/onco-nephrology-conference/>
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int, Suppl.* 2012. 2:1-138
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int, Suppl.* 2013. 3:1-150
5. *Perazella MA.* Update on the renal effects of anticancer agents. *J Onco-Nephrol.* 2017. 1(3):170-178
6. *Sprangers B, Cosmai L, Porta C.* Conventional Chemotherapy. In: *Onco-Nephrology.* Elsevier 2020, Ed K. Finkel, M. Perazella, E. Cohen. Section 4. Chemotherapy and Radiation Related Kidney Diseases, 128-153
7. *Desai V, Thakkar J, Wanchoo R, Jhaveri KD.* Targeted Cancer Therapies (Biologics). In: *Onco-Nephrology.* Elsevier 2020, Ed K. Finkel, M. Perazella, E. Cohen. Section 4. Chemotherapy and Radiation Related Kidney Diseases, 154-165
8. *Saby D, Perazella MA.* Adverse Kidney Effects of Immunotherapies. Conventional Chemotherapy. In: *Onco-Nephrology.* Elsevier 2020, Ed K. Finkel, M. Perazella, E. Cohen. Section 4. Chemotherapy and Radiation Related Kidney Diseases, 128-153
9. *Santos MLC, Brito BB, da Silva EAF, Botelho ACDS, Melo FF.* Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol.* 2020. 11(4):190-204. DOI: <https://dx.doi.org/10.5306/wjco.v11.i4.190>
10. *Wanchoo R, Ramirez CB, Barrientos J, Jhaveri KD.* Renal involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Kidney Journal.* 2018. 11(5):670-680. doi:10.1093/ckj/sfy026
11. *Sash M, Perazella M.A.* AKI in multiple myeloma: paraproteins, metabolic disturbances, and drug toxicity. *J Onco-Nephrol.* 2017. 1(3):188-197
12. *Wanchoo R, Abudayyeh A, Dosbi V, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, Rosner M, Jhaveri KD.* Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017. 12: 176-189. doi: 10.2215/CJN.06100616
13. *Izzedine H, Perazella MA.* Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. *Am J Kidney Dis.* 2015.66(5): 857-868
14. *Izzedine H, Perazella MA.* Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports.* 2017. 2:504-514
15. *Shah HH, Uppal NN, Perazella MA.* Cancer drugs and the glomerulus. *Journal of Onco-Nephrology.* 2018. 2(2-3):78-91. DOI: 10.1177/2399369318815418
16. *Saby DL, Perazella MA.* The adverse kidney effects of cancer Immunotherapies. *Journal of Onco-Nephrology.* 2018. 2(2-3):56-68
17. *Mamlouk O, Abudayyeh A.* Cancer immunotherapy and its renal effects. *Journal of Onco-Nephrology.* 2019. 3(3):151-159
18. *Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J.* Drug-Induced Glomerular Disease: Immune-Mediated Injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10:1300-1310. doi:10.2215/CJN.01910215
19. *Radhakrishnan J, Perazella MA.* Drug-Induced Glomerular Disease: Attention Required! *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10:1287-1290. doi: 10.2215/CJN.01010115
20. *Rosner MH, Perazella MA.* Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2017. 376:1770-1781. DOI: 10.1056/NEJMra1613984
21. *Perazella MA, Sprangers B.* AKI in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *CJASN.* 2019. 14(7):1077-1079. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.02340219/>
22. *Gill S, Maus MV, Porter DL.* Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Rev.* 2016; 30(3):157-167
23. *Shirali AC, Perazella MA.* Tubulointerstitial Injury Associated With Chemotherapeutic Agents. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014. 21(1):56-63
24. *Jhaveri KD, Shah HH, Patel C, Kadiyala A, Stokes MB, Radhakrishnan J.* Glomerular Diseases Associated With Cancer, Chemotherapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2014. 21(1):48-55
25. *Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S.* Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Rep.* 2017. 2:108-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2016.09.055>

26. *Satbik IJ, Sesban SV, Glezerman IG*. Why did my patient get this kidney problem after receiving this new cancer drug? *J Onco-Nephrol*. 2017. 1(1):9-17.
27. *Perazella MA, Izzedine H*. Crizotinib: renal safety evaluation. *J Onco-Nephrol*. 2017. 1(1):49-56. DOI: 10.5301/jon.5000012
28. *Jaimes EA*. Renal Toxicity of Systemic Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Seminars in Nephrology*. 2020. 40(1):49-58. doi: [10.1016/j.semnephrol.2019.12.006](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.12.006)
29. *Barta VS, Uppal NN, Pullman JM, Levy AT, Jhaveri KD*. Acute tubular injury associated with imatinib: a case report and review of the literature. *J Onco-Nephrol*. 2017. 1(1):57-61.
30. *Fowler NH, Advani RH, Sharman J, Smith SM, McGreivy J, Kunkel L, Troung V, Zhou C, Boyd TE*. The Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Is Active and Tolerated in Relapsed Follicular Lymphoma. *Blood*. 2012. 120(21):156. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.156.156>
31. *Cheungpasitporn W, Leung N, Rajkumar SV, Cornell LD, Sethi S, Angioi A, Fervenza FC*. Bortezomib-induced acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30: 1225-1229. doi: 10.1093/ndt/gfv222
32. *Casciani P, Postorino M, Rossi F, Tripodi S, Biagi A, Mercante L, Laureana R, Santinelli E, Del Principe LI, Gattei V, Del Poeta G*. Renal Failure in a Patient with Ibrutinib Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Clin Case Rep*. 2019; 4:1749
33. *Fonseca NM, Cardoso F, Monteiro M, Góis M, Sousa H, Fidalgo T, Calado J, Nolasco F*. A case of bortezomib-associated thrombotic microangiopathy in a multiple myeloma patient. *J Onco-Nephrol*. Published online 26.12. 2019. DOI: 10.1177/2399369319894343
34. *Koshida T, Wu S, Suzuki H, Wanchoo R, Bijol V, Tomita S, Suzuki Y, Jhaveri KD*. Thrombotic microangiopathy in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia. *J Onco-Nephrol*. Published online 26.12. 2019. DOI: 10.1177/2399369319887979
35. *Rosner M, Jhaveri KD*. Renal Toxicities of Novel Agents Used for Treatment of Multiple Myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017. 12:176-189. doi: 10.2215/CJN.06100616
36. *Vakil V, Birkenbach M, Woerner K, Bu L*. Tubulitis in a patient treated with nivolumab: Case report and literature review. *Journal of Onco-Nephrology*. 2018. 2(2-3): 107-112
37. *Edeani A*. Cancer immunotherapy: Adoptive cell therapies, cytokine-related toxicities, and the kidneys. *Journal of Onco-Nephrology*. 2019. 3(3):131-143
38. *Hirsch JS, Wanchoo R, Ng JH, Khanin Y, Jhaveri KD*. Use of immune checkpoint inhibitors in End Stage Kidney Disease patients, single center experience and review of the literature. *Kidney360*. Publish Ahead of Print, published on March 18, 2020 as doi:10.34067/KID.0000422020
39. *Eijgelsheim M, Sprangers B*. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Acute Kidney Injury: PRO. *KIDNEY360* 1:158-161, 2020. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0001192019>
40. *Gutgarts V, Glezerman IG*. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Acute Kidney Injury: CON. *KIDNEY360* 1:162-165, 2020. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000132020>
41. *Mark A*. Perazella. Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Acute Kidney Injury: Commentary. *KIDNEY360* 1:166-168, 2020. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0001072019>

Дата получения статьи: 20.05.2020

Дата принятия к печати: 25.07.2020

Submitted: 20.05.2020

Accepted: 25.07.2020