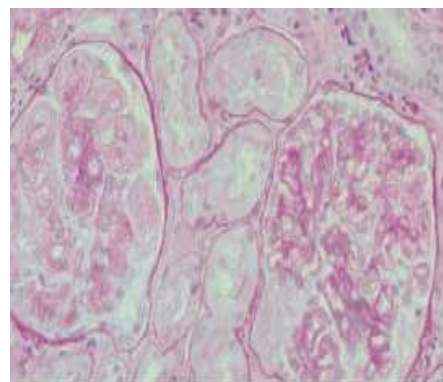


# Онконефрология – проблемы нефротоксичности противоопухолевых препаратов

I региональная конференция РДО для Северокавказского региона

Ставрополь  
24 апреля 2021  
Е.В. Захарова



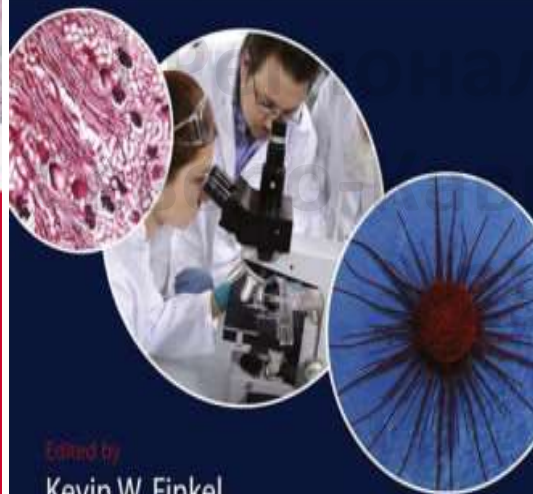


Edited by  
Eric P. Cohen

**Cancer and the Kidney**  
The frontier of nephrology and oncology  
Second Edition

OXFORD CLINICAL NEPHROLOGY SERIES

# Renal Disease in Cancer Patients



Edited by  
Kevin W. Finkel  
Scott C. Howard

# Onconeurology

Kenar D. Jhaveri  
Abdulla K. Salahudeen  
Editors

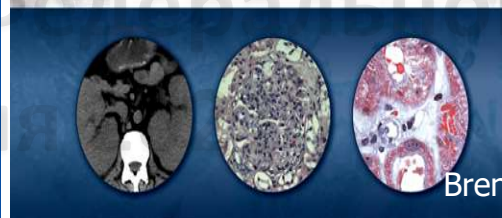
Cancer, Chemotherapy  
and the Kidney

Springer



# Onco-Nephrology

Kevin Finkel, MD | Mark Perazella, MD | Eric Cohen, MD



Bren

ELSEVIER

I Региональная конференция РДО  
для Северо-Кавказского Федерального округа  
23-24 апреля 2021



# Взаимосвязь онкозаболеваний и поражения почек

Доклад Захаровой Е.В.

I Региональная конференция РДО

для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021



# Доклад Захаровой Е.В.





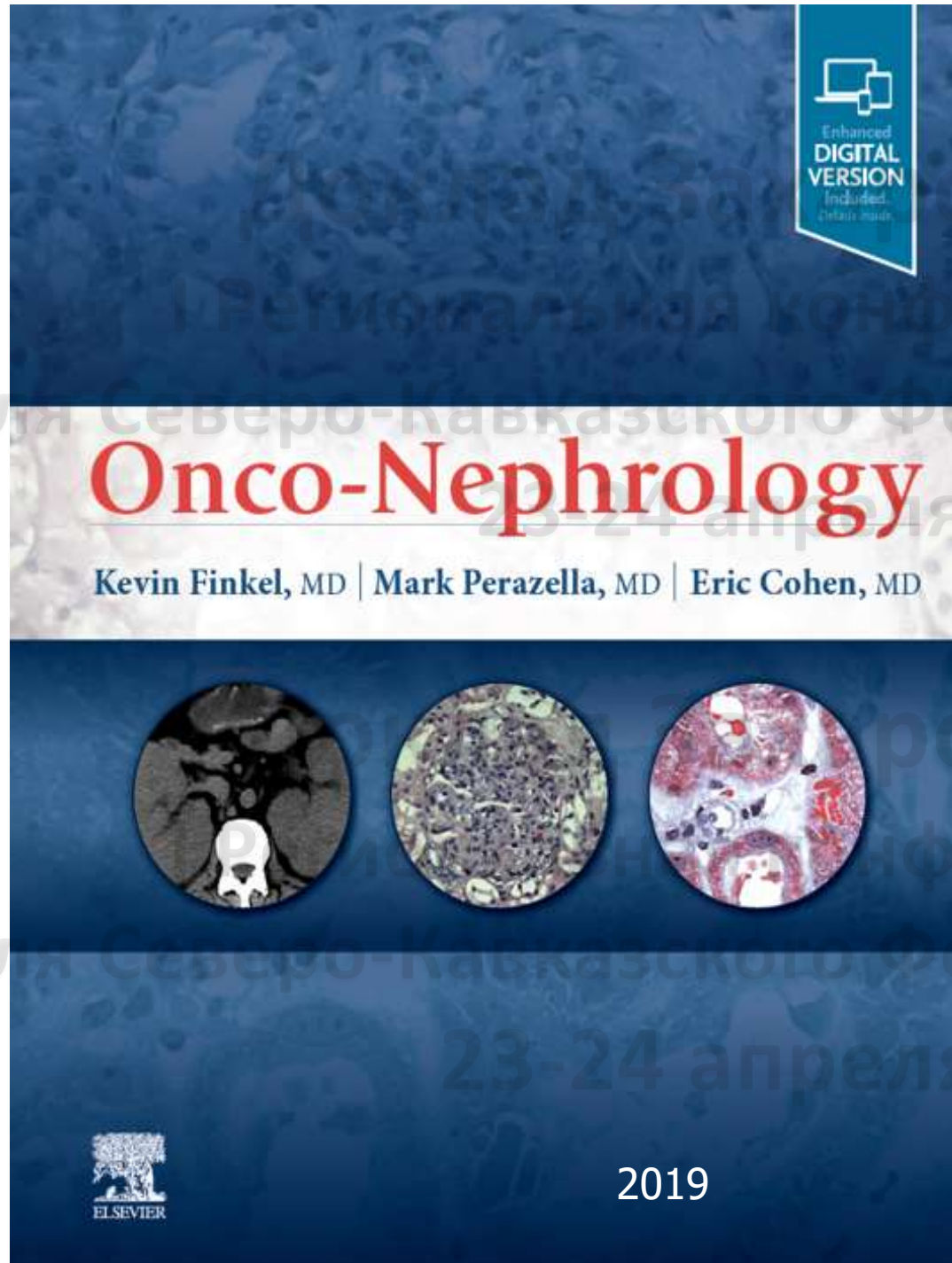
23-24 апреля 2021

*NDT Perspectives*

Onco-nephrology: a decalogue

Laura Cosmai<sup>1,2</sup>, Camillo Porta<sup>2,3</sup>, Maurizio Gallieni<sup>2,4</sup> and Mark A. Perazella<sup>5</sup>

1. ОПП и ХБП у онкологических больных
2. **Нефротоксические эффекты противоопухолевых препаратов**
3. Паранеопластические поражения почек
4. Влияние обезболивающих препаратов на почки
5. Последствия нефрэктомии
6. ЗПТ и активная противоопухолевая терапия
7. Противоопухолевая терапия с реципиентов трансплантированной почки
8. Трансплантация почки у пациентов с ремиссией онкозаболеваний и риск онкозаболеваний у больных с тХПН
9. Разработка рекомендаций по ведению «онконефрологических» пациентов
10. Клинические исследования в области онконефрологии



## Глава 4 Поражения почек связанные с химиотерапией и лучевой терапией

- Традиционная химиотерапия
- Таргетные противоопухолевые препараты
- Почечные побочные эффекты иммунотерапии
- Радиационная нефропатия

# KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cancer after kidney transplantation



OPEN

*Jolanta Małyszko, Aristotelis Bamias, Farhad R. Danesh, Alicja Dębska-Ślizień, Maurizio Gallieni, Morie A. Gertz, Jan T. Kielstein, Petra Tesarova, Germaine Wong, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayr, Camillo Porta Ali K. Abu-Alfa, Hatem Amer, Gernot Beutel, Jeremy Chapman, Xiaohong Chen, Jerzy Chudek, Laura Cosmai, Romano Danesi, Filippo De Stefano, Kunitoshi Iseki, Edgar A. Jaimes, Kenar D. Jhaveri, Artur Jurczyszyn, Rümeyza Kazancioğlu, Abhijat Kitchlu, Christian Kollmannsberger, Amit Lahoti, Yang Li, Manuel Macía, Takeshi Matsubara, Dionysios Mitropoulos, Eisei Noiri, Mark A. Perazella, Pierre Ronco, Mitchell H. Rosner, Maria Jose Soler Romeo, Ben Sprangers, Walter M. Stadler, Paul E. Stevens, Vladimír Tesař, Verônica Torres da Costa e Silva, David H. Vesole, Anitha Vijayan, Ondřej Viklický, Biruh T. Workeneh, Motoko Yanagita, Elena Zakharova*  
*Jolanta Małyszko, Aristotelis Bamias, Farhad R. Danesh, Alicja Dębska-Ślizień, Maurizio Gallieni, Morie A. Gertz, Jan T. Kielstein, Petra Tesarova, Germaine Wong, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayr, Camillo Porta Ali K. Abu-Alfa, Hatem Amer, Gernot Beutel, Jeremy Chapman, Xiaohong Chen, Jerzy Chudek, Laura Cosmai, Romano Danesi, Filippo De Stefano, Kunitoshi Iseki, Edgar A. Jaimes, Kenar D. Jhaveri, Artur Jurczyszyn, Rümeyza Kazancioğlu, Abhijat Kitchlu, Christian Kollmannsberger, Amit Lahoti, Yang Li, Manuel Macía, Takeshi Matsubara, Dionysios Mitropoulos, Eisei Noiri, Mark A. Perazella, Pierre Ronco, Mitchell H. Rosner, Maria Jose Soler Romeo, Ben Sprangers, Walter M. Stadler, Paul E. Stevens, Vladimír Tesař, Verônica Torres da Costa e Silva, David H. Vesole, Anitha Vijayan, Ondřej Viklický, Biruh T. Workeneh, Motoko Yanagita, Elena Zakharova*

23-24 апреля 2021

Kidney International

Volume 98 Issue 6 Pages 1407-1418 (December 2020)

DOI: 10.1016/j.kint.2020.07.012

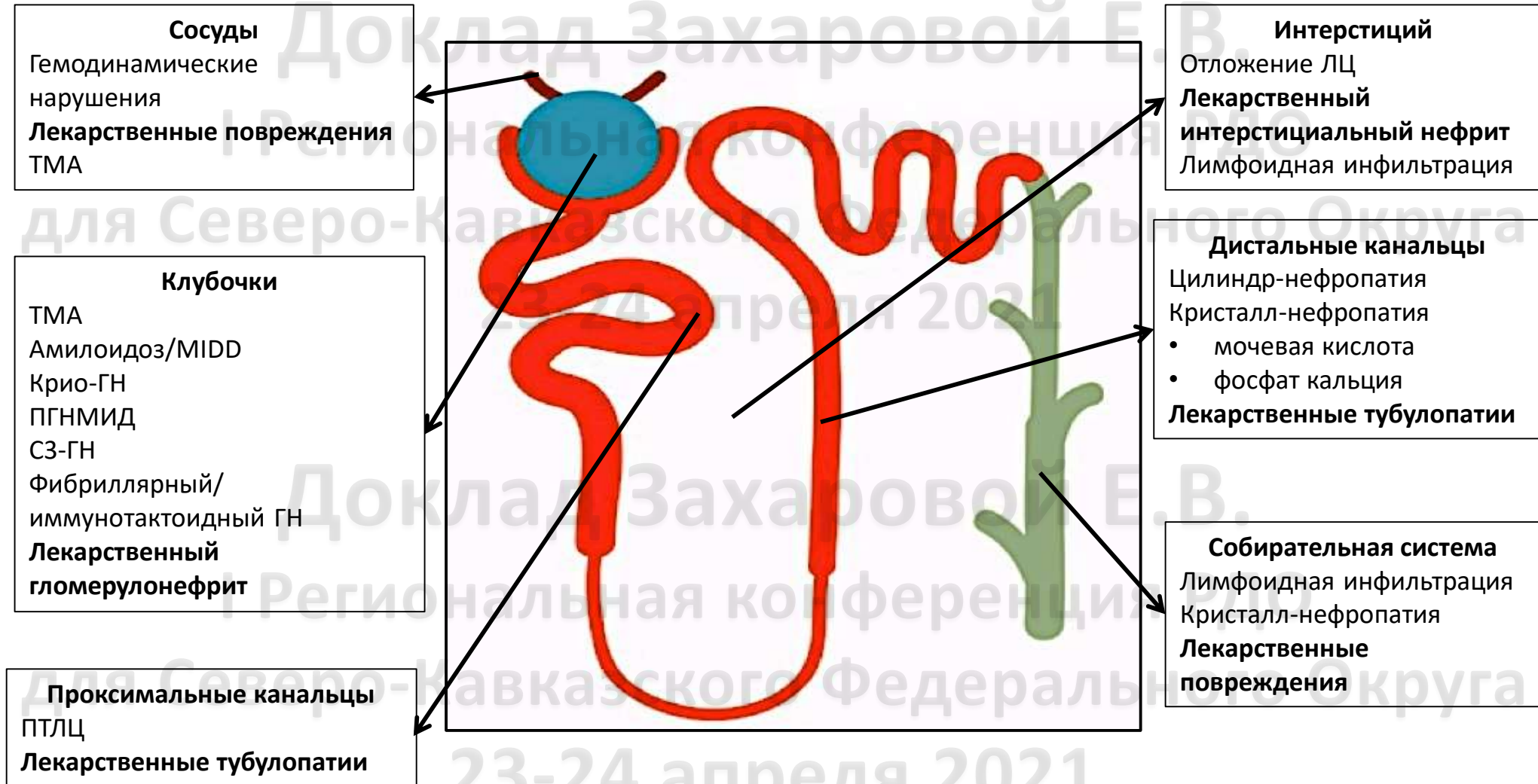


# KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer

**OPEN**

*Jolanta Małyszko, Aristotelis Bamias, Farhad R. Danesh, Alicja Dębska-Ślizień, Maurizio Gallieni, Morie A. Gertz, Jan T. Kielstein, Petra Tesarova, Germaine Wong, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayr, Camillo Porta Ali K. Abu-Alfa, Hatem Amer, Gernot Beutel, Jeremy Chapman, Xiaohong Chen, Jerzy Chudek, Laura Cosmai, Romano Danesi, Filippo De Stefano, Kunitoshi Iseki, Edgar A. Jaimes, Kenar D. Jhaveri, Artur Jurczyszyn, Rümeyza Kazancioğlu, Abhijat Kitchlu, Christian Kollmannsberger, Amit Lahoti, Yang Li, Manuel Macía, Takeshi Matsubara, Dionysios Mitropoulos, Eisei Noiri, Mark A. Perazella, Pierre Ronco, Mitchell H. Rosner, Maria Jose Soler Romeo, Ben Sprangers, Walter M. Stadler, Paul E. Stevens, Vladimír Tesař, Verônica Torres da Costa e Silva, David H. Vesole, Anitha Vijayan, Ondřej Viklický, Biruh T. Workeneh, Motoko Yanagita, Elena Zakharova Jolanta Małyszko, Aristotelis Bamias, Farhad R. Danesh, Alicja Dębska-Ślizień, Maurizio Gallieni, Morie A. Gertz, Jan T. Kielstein, Petra Tesarova, Germaine Wong, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayr, Camillo Porta Ali K. Abu-Alfa, Hatem Amer, Gernot Beutel, Jeremy Chapman, Xiaohong Chen, Jerzy Chudek, Laura Cosmai, Romano Danesi, Filippo De Stefano, Kunitoshi Iseki, Edgar A. Jaimes, Kenar D. Jhaveri, Artur Jurczyszyn, Rümeyza Kazancioğlu, Abhijat Kitchlu, Christian Kollmannsberger, Amit Lahoti, Yang Li, Manuel Macía, Takeshi Matsubara, Dionysios Mitropoulos, Eisei Noiri, Mark A. Perazella, Pierre Ronco, Mitchell H. Rosner, Maria Jose Soler Romeo, Ben Sprangers, Walter M. Stadler, Paul E. Stevens, Vladimír Tesař, Verônica Torres da Costa e Silva, David H. Vesole, Anitha Vijayan, Ondřej Viklický, Biruh T. Workeneh, Motoko Yanagita, Elena Zakharova*

## Варианты и локализация поражения почек при онкозаболеваниях

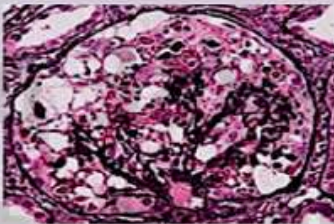


**Thrombotic microangiopathy**



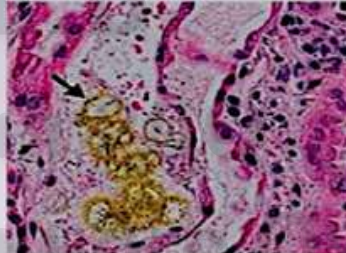
- Mitomycin C
- Gemcitabine
- Antiangiogenesis drugs

**Focal segmental glomerulosclerosis**

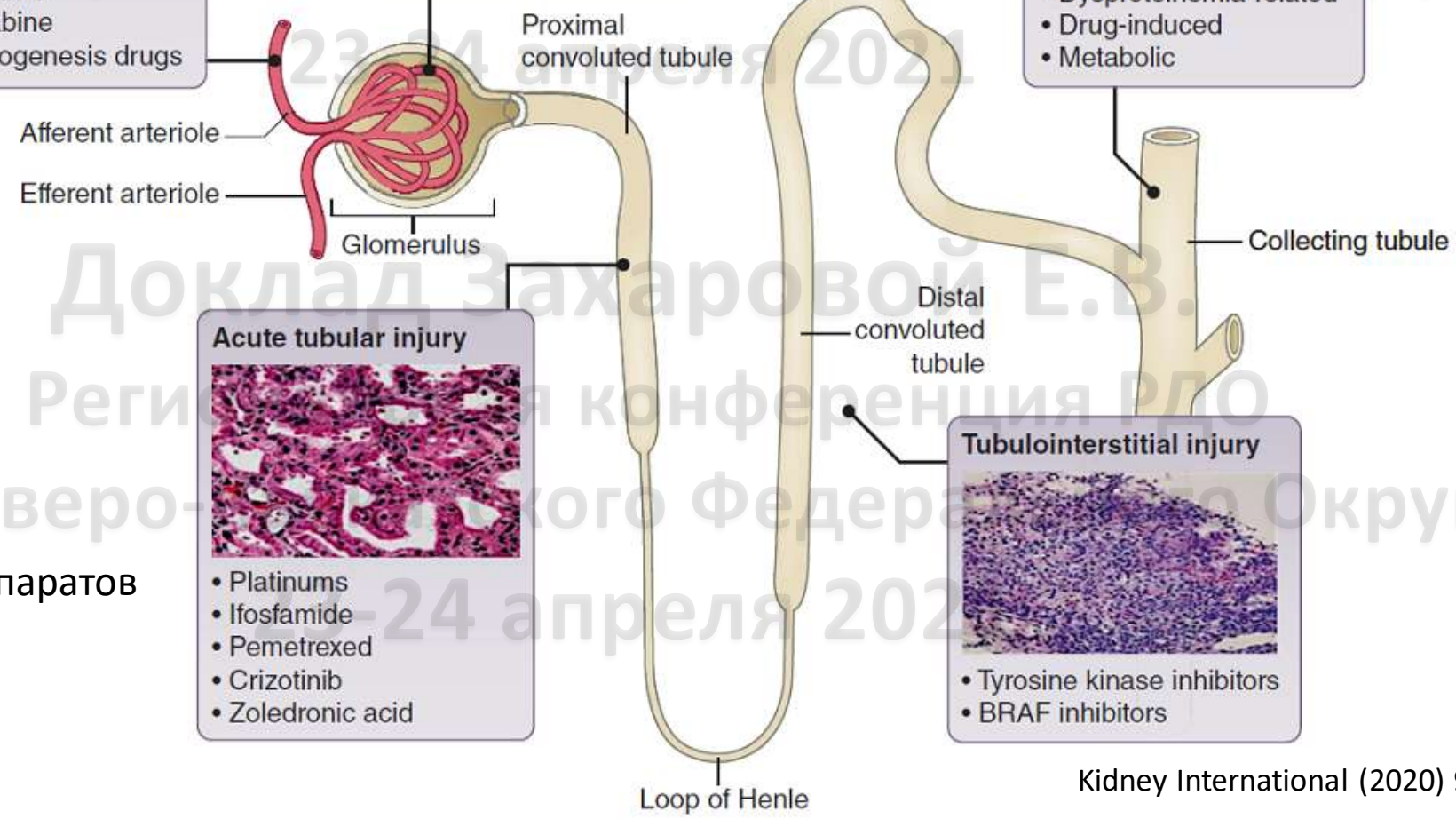


- Pamidronate
- Interferon
- Antiangiogenesis drugs

**Crystalline nephropathy**



- Dysproteinemia-related
- Drug-induced
- Metabolic

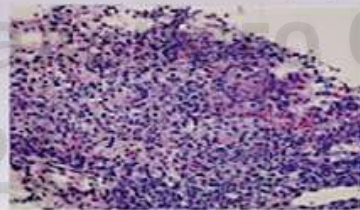


**Acute tubular injury**



- Platinums
- Ifosfamide
- Pemetrexed
- Crizotinib
- Zoledronic acid

**Tubulointerstitial injury**



- Tyrosine kinase inhibitors
- BRAF inhibitors

Поражение почек при использовании противоопухолевых препаратов

- ❑ «Традиционные препараты» - препараты платины (особенно цисплатин), ифосфамид, гемцитабин, метотрексат и пеметрексед, являются наиболее частой причиной поражения почек
- ❑ Самый распространенный вариант - острое канальцевое повреждение/некроз (ОКН)
- ❑ Другие варианты:
  - тромботическая микроангиопатия (ТМА)
  - подоцитопатии - болезнь минимальных изменений/фокальный сегментарный гломерулосклероз (БМИ/ФСГС)
  - тубулопатии (синдром Фанкони, сольтеряющий синдром, синдром потери магния, нефрогенный несахарный диабет)
  - острый/хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН/ХТИН)
  - кристаллическая нефропатия

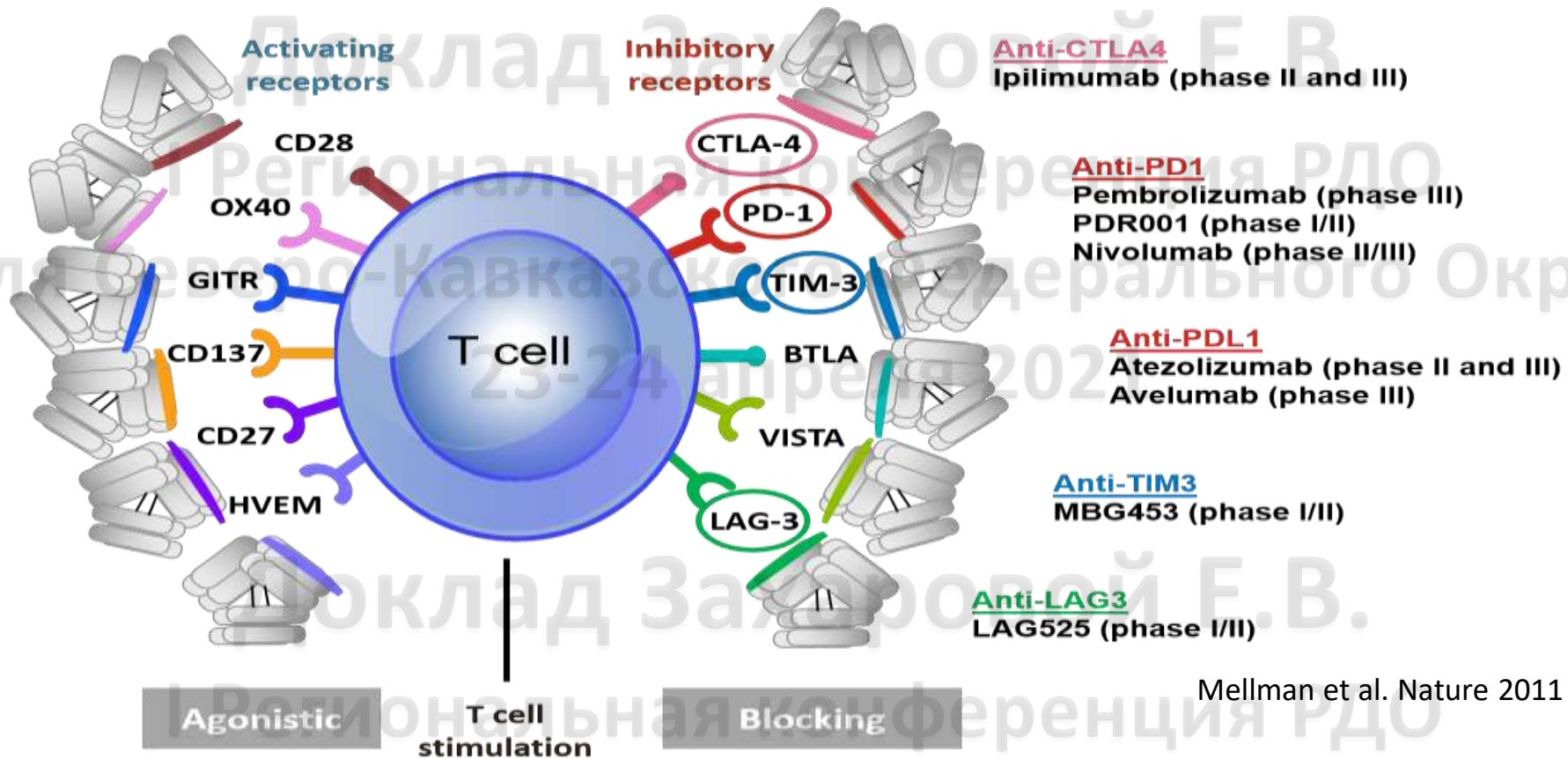
❑ Таргетные препараты:

- Анти-ангиогенные препараты ассоциированы с развитием артериальной гипертензии de novo или усугублением существующей АГ, протеинурии (иногда нефротического синдрома), и морфологически проявляются в виде ТМА, БМИ/ФСГС и ОТИН
- Другие препараты, такие как ингибиторы B-Raf-киназы или киназы анапластической лимфомы вызывают ОКН или ОТИН
- Применение ингибиторов протеасом ассоциировано с ТМА
- Ингибиторы эпидермального фактора роста, особенно цетуксимаб, могут вызывать синдром потери магния

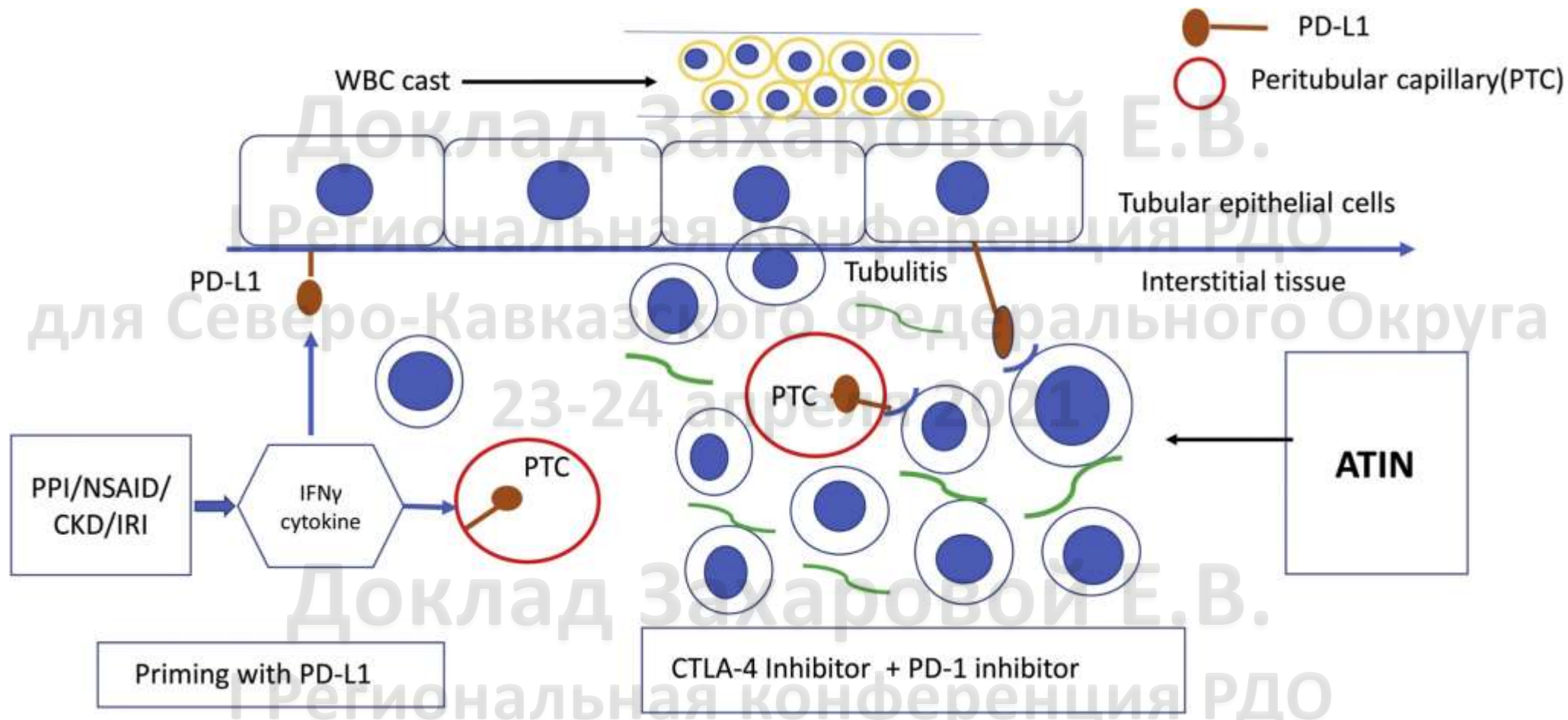
❑ Средства иммунотерапии:

- Интерферон ассоциирован с различными вариантами гломерулонефрита – БМИ/ФСГС, мембранозная нефропатия, волчаночно-подобный нефрит, а также с ТМА
- Интерлейкин 2 может вызывать цитокиновый шторм с синдромом капиллярной утечки и развитием преренального ОПП и ОКН
- Ингибиторы иммунных контрольных точек могут вызывать ОКН и ОТИН с развитием ОПП и БМИ либо иммунокомплексный гломерулонефрит

# Ингибиторы иммунных контрольных точек



- Как показало ретроспективное исследование, у каждого шестого пациента, получающего терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, развивается ОПП
- Поражение почек является самым частым осложнением этой терапии
- Поражение почек обусловлено воспалительным ответом на терапию (высвобождение цитокинов) или иными причинами - гипогидратацией и острым канальцевым некрозом



Механизм развития острого тубулоинтерстициального нефрита при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек

Up-регуляция тубулоинтерстициальных цитокинов приводит к экспрессированию PD-L1 в клетках канальцевого эпителия и перитубулярных капиллярах и активации Т-клеток, запуская механизм ОТИН

Факторы риска: ингибиторы протонной помпы, НПВС, предрасполагающая хроническая болезнь почек

## ТМА у пациентов с онкозаболеваниями



Адаптировано из Morton&George, J Oncol Pract 2016



- ❑ Описано несколько механизмов развития лекарственно-индуцированной ТМА при воздействии противоопухолевых препаратов
- ❑ I тип - прямое повреждение эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла почек с высвобождением из поврежденного эндотелия мультимеров фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена, отложением на обнаженной поверхности эндотелия фибрина и тромбоцитов, и формированием тромбозов микроциркуляторного русла
  - митомицин С, гемцитабин, цисплатин, деоксиформин + пегилированный доксорубин, антрациклины + митомицин С или 5-флуороурацил)
- ❑ II тип - нарушение пролиферации и к дисфункция эндотелия, в том числе клубочковых капилляров, запускает патогенетический каскад с формированием ТМА; дисрегуляции альтернативного пути активации комплемента у пациентов с генетической предрасположенностью (лекарственный комплемент-ассоциированный ГУС), или же вследствие образования аутоантител к ADAMTS-13 (лекарственная ТТП)
  - ингибиторы ангиогенеза (антитела к VEGF или рецептору VEGF, и ингибиторы тирозинкиназ VEGF), интерферон
- ❑ ТМА может также развиваться у пациентов, получающих блеомицин, препараты гидроксимочевины, различные другие ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы протеасом и ингибиторы (mTOR)
- ❑ Клинические проявления лекарственно-индуцированной ТМА включают развитие (усугубление) артериальной гипертензии, протеинурию, почечную недостаточность (ОПП или ХБП), тромбоцитопению, и лабораторные признаки микроангиопатического гемолиза

Perazella MA. Update on the renal effects of anticancer agents. J Onco-Nephrol. 2017. 1(3):170-178; 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; 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; Saly 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; Santos MLC, Brito BB, da Silva FAF, Botelho ACDS, Melo FF. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. World J Clin Oncol. 2020. 11(4):190-204; Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs. Am J Kidney Dis. 2015.66(5):857-868; Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. Kidney International Reports. 2017. 2:504-514; 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; Saly DL, Perazella MA. The adverse kidney effects of cancer Immunotherapies. Journal of Onco-Nephrology. 2018. 2(2-3):56-68; Mamlouk O, Abudayyeh A. Cancer immunotherapy and its renal effects. Journal of Onco-Nephrology. 2019. 3(3):151-159



## Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy

Fermin Person<sup>1</sup> · Markus M. Rinschen<sup>2,3</sup> · Silke R. Brix<sup>4</sup> · Sonia Wulf<sup>1</sup> · Maria de las Mercedes Noriega<sup>1</sup> · Wilfried Fehrle<sup>1</sup> · Jessica Schmitz<sup>5</sup> · Anke Schwarz<sup>6</sup> · Philipp Ivanyi<sup>7</sup> · Oliver M. Steinmetz<sup>4</sup> · Linda Reinhard<sup>4</sup> · Elion Hoxha<sup>4</sup> · Peter F. Zipfel<sup>8</sup> · Jan Hinrich Bräsen<sup>5</sup> · Thorsten Wiech<sup>1</sup>

Received: 11 June 2018 / Revised: 5 November 2018 / Accepted: 6 November 2018 / Published online: 14 December 2018  
© United States & Canadian Academy of Pathology 2018

### Abstract

Bevacizumab is a humanized monoclonal IgG1 antibody, which neutralizes vascular endothelial growth factor and is used for treating multiple cancer types. As a known and frequent adverse event, this therapy can lead to renal damage including

Анализ данных нефробиопсий у 17 пациентов, получавших лечение бевацизумабом, с описанием особого профиля повреждения, получившего название бевацизумаб-ассоциированной гломерулярной микроангиопатии

pseudothrombi occluding markedly dilated glomerular capillaries in their biopsies. Mass spectrometry-based proteome analysis revealed a special protein pattern demonstrating some features of thrombotic microangiopathy and some of cryoglobulinemic glomerulonephritis, including a strong accumulation of IgG in the pseudothrombi. Proximity ligation assay did not show interaction of IgG with C1q, arguing for accumulation without classic pathway complement activation. In contrast to thrombi in thrombotic microangiopathy cases, the hyaline pseudothrombi did not contain clusters of CD61-positive platelets. Electron microscopy of bevacizumab cases did not show fibrin polymers or extensive loss of podocyte foot processes. Even though cases of bevacizumab-associated microangiopathy share some features with thrombotic

## **Больная С., 61 год.**

- Госпитализирована в нефрологическое отделение в связи с отеками и артериальной гипертензией в июне 2020 года
- В 2013г перенесла лапароскопическую резекцию правой почки с опухолью по поводу почечно-клеточного рака, получала бевацизумаб + интерферон-α в течение 5 лет
- В 2018г рецидив, выявлено очаговое образование правого легкого - повторная оперативная резекция правой почки с опухолью, продолжала получать ту же ХТ еще в течение 1,5 лет
- В 2019г впервые развилась артериальная гипертензия и появились отеки, выявлен нефротический синдром, креатинин крови 120мкмоль/л, продолжала получать ту же ХТ, назначены диуретики, гипотензивные препараты
- В 2020г – консультация нефролога, дифференциальный диагноз между лекарственной и паранеопластической нефропатией, рекомендованы отмена бевацизумаба и интерферона и биопсия почки
- При поступлении – анасарка, АД 200/100 мм рт. ст.
- Нв 104г/л, тромбоциты  $322 \times 10^9$ /л, СОЭ 59мл/мин, креатинин 112мкмоль/л, альбумин 24,5г/л, общий белок 54г/л, ЛДГ 224Ед/л, сывороточное железо 6,9мкмоль/л
- Иммуноглобулины, С3, С4 и СРБ в норме, проба Кумбса отрицательная
- Суточная протеинурия 6,4г/сутки, мочевого осадок скудный
- ЭКГ - норма, КТ ОГК – очаговое образование правого легкого без динамики, двусторонний гидроторакс, УЗИ – послеоперационные изменения правой почки

## **Биопсия почки (гистологическое исследование выполнено в НЦКМД)**

### ***Световая микроскопия:***

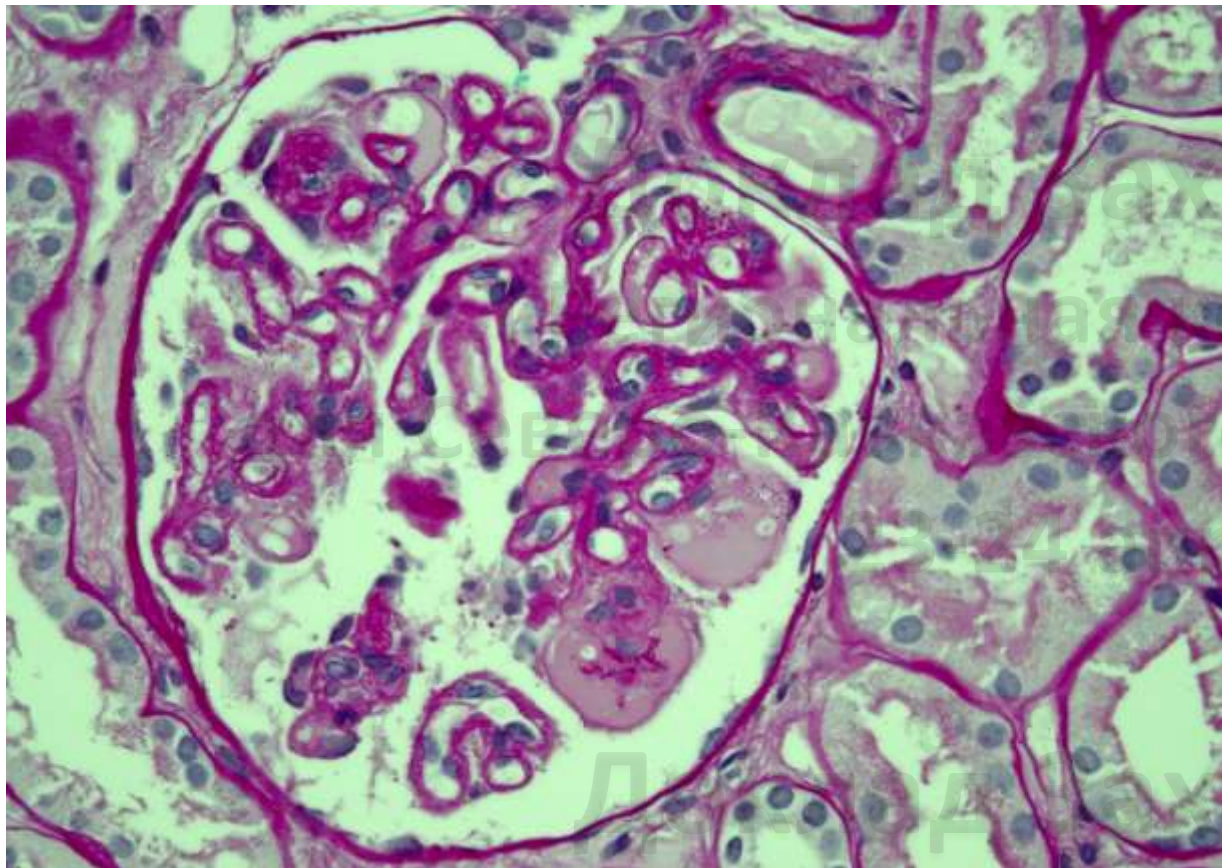
36 клубочков, из них полностью склерозированы 10 (28%), оставшиеся клубочки резко увеличены, с подчеркнутой дольчатостью; без признаков мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности; без полулуний. Просветы многих гломерулярных капилляров резко расширены, с одноконтурной капиллярной стенкой, без эндотелиальной выстилки, выполнены крупными «псевдотромбами», представленными гомогенными бесклеточными. В 3 (8%) клубочках – вторичный сегментарный гломерулосклероз с очаговой гипертрофией подоцитов и «пенистыми» клетками в просветах вовлеченных капилляров

Диффузное острое повреждение эпителия канальцев в виде утраты щеточной каймы и умеренного уплощения клеток. Просветы канальцев свободны; цилиндров нет. Признаков атрофии канальцев и интерстициального фиброза в представленном материале нет. Стенки артериол и артерий мелкого калибра незначительно утолщены за счет эндотелиоза и гипертрофии мышечного слоя; единичные участки мелкоочаговой субэндотелиальной инсудации

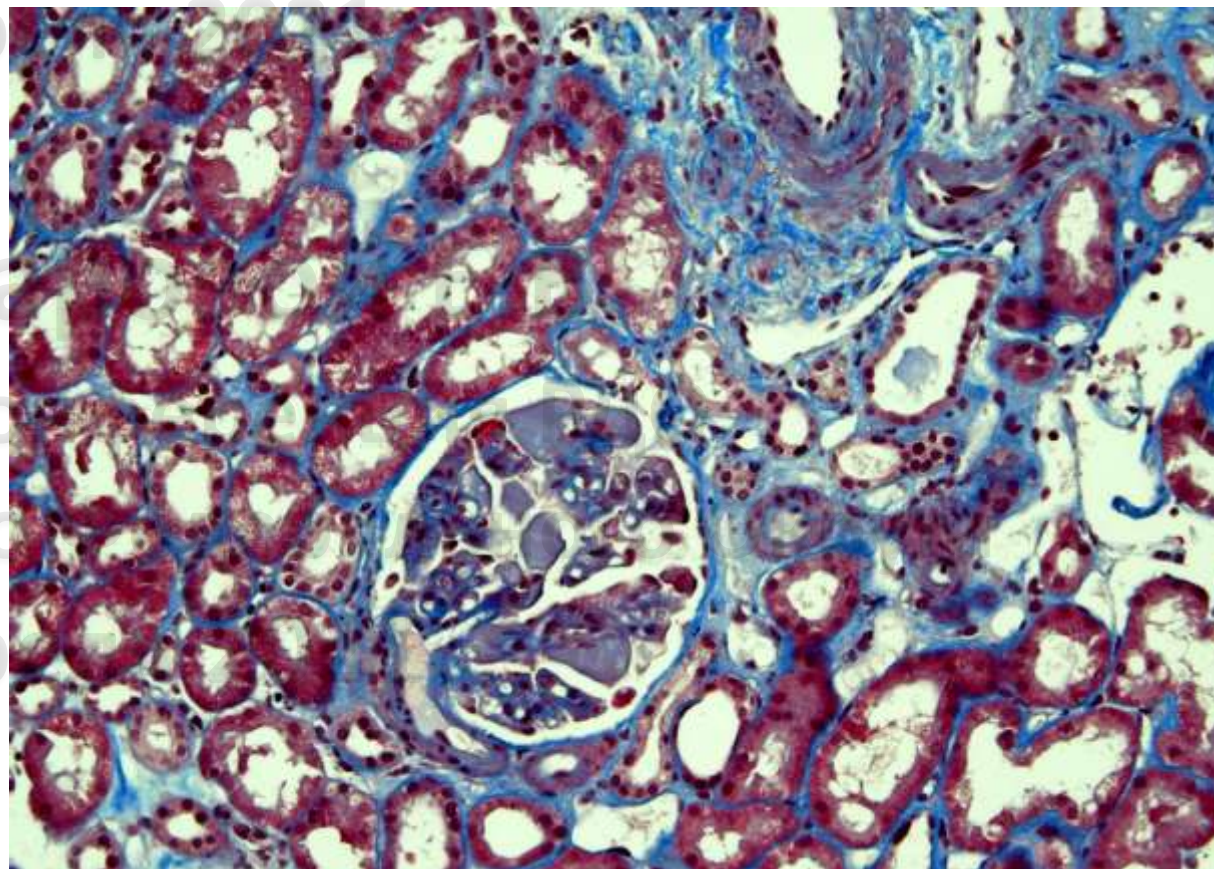
### ***Иммунофлюоресцентное исследование:***

В гломерулярных псевдотромбах диффузная гомогенная экспрессия IgA 1-2+, IgG 2-3+, IgM 2-3+, C1q +/-, C3 1+, Fibrin 1+, kappa 2-3+, lambda 2-3+. В клубочках в зоне формирования псевдотромбов определяется субэндотелиальная мелкогранулярная экспрессия IgA +/-, IgG 2+, IgM 3+, kappa 2+, lambda 2+

***Заключение:*** гломерулярная микроангиопатия, вторичный сегментарный гломерулосклероз, острое канальцевое повреждение



Сидорова Е.В.  
Конференция РДО  
по Федеральному Округу



II Региональная конференция  
для Северо-Кавказского  
Федерального округа  
23-24 апреля

Микрофотографии из архива О.А. Воробьевой (НЦКМД)

## **Клинический диагноз**

**Основной:** Лекарственная гломерулопатия (анти-VEGF-ассоциированная гломерулярная микроангиопатия, БП от 11.06.20). Нефротический синдром

**Фон:** Рак правой почки IV ст T1aN0M1. Состояние после резекции правой почки с опухолью от 2013г. Прогрессирование заболевания. Состояние после резекции правой почки с опухолью 2018г. Состояние на фоне таргетной терапии бевацизумабом (2013-2020гг). Анемия легкой степени, железодефицитная

**Осложнения:** ХБП 3а ст (pCKФ=46мл\мин). Асцит, двусторонний гидроторакс. Артериальная гипертензия 3 ст.

Документ Захаровой Е. В.  
Региональная конференция РДО  
для Северо-Кавказского Федерального Округа

23-24 апреля 2021

**Лечение:** эналаприл, моксонидин, фуросемид, верошпирон, бисопролол, амлодипин, аспирин

**Клиническое суждение и дальнейшее наблюдение:**

- У пациентки с прогрессирующим почечно-клеточным раком правой почки, дважды перенесшей резекцию почки с опухолью, и длительно получавшая противоопухолевую терапию таргетным анти-VEGF препаратом, развился нефротический синдром и артериальной гипертензия de novo
- Дифференциальный диагноз проводился между паранеопластической и лекарственной нефропатией
- Данные гистологического исследования однозначно свидетельствовали в пользу гломерулярной микроангиопатии, ассоциированной с использованием бевацизумаба
- Терапия бевацизумабом проводилась в течение длительного времени, и осложнилась поражением почек лишь через 7 лет, что свидетельствует в пользу дозо-зависимого механизма повреждения
- Через 4 месяца после отмены бевацизумаба на фоне симптоматической терапии отеки разрешились, АД 150/90 мм рт. ст., протеинурия 0,87г/сутки, альбумин крови 31г/л, креатинин 112мкмоль/л
- Через 9 месяцев – отеков нет, АД 130/80 мм рт. ст., Нв 110г/л, креатинин 97мкмоль/л
- Планируется консультация онколога, совместное обсуждение тактики противоопухолевой терапии

# Поражения почек, обусловленные действием «традиционных» противоопухолевых лекарственных препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты	
<b>Класс: препараты платины</b>				
	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		
<b>Класс: алкилирующие препараты</b>				
<b>Производные хлорметина</b>	Циклофосфамид	Гипонатриемия, синдром неадекватного антидиуреза	ОКН, ОИН, ХИН, гломеруллопатии (без уточнения)	
	Ифосфамид	ОПП, синдром Фанкони, проксимальный и дистальный РТА, нефрогенный несахарный диабет, гипокалиемия, ХБП		
	Мелфалан	ОПП, НС		БМИ, ФСГС, кФСГС
	Хлорамбуцил	Гипонатриемия		
<b>Этил- и метилмеламины</b>	Гексаметилен-меламин			
	Тиотепа			
<b>Препараты хлорэтилнитрозомочевины</b>	Кармустин	ОПП, нефрогенный несахарный диабет, синдром Фанкони, проксимальный РТА, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, ХБП, уратный нефролитиаз	ОКН, ОИН, ХИН, ТМА	
	Семустин			
	Стрептозоцин			
	Бендамустин			
	Эстрамустин			
	Ломустин			
<b>Триазены</b>	Дакарбазин			
	Прокарбазин	ОПП		
	Темозоломид			
<b>Производные азиридинилбензо-хинона</b>	Диазихон	ОПП		
<b>Растительные алкилирующие препараты</b>	Трабекетедин	ОПП		
<b>Алкилсульфонаты</b>	Бусульфан			



## Поражения почек, обусловленные действием «традиционных» противоопухолевых лекарственных препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
<b>Класс: антиметаболиты</b>			
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
	Азацитидин	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
	Деоксикофомицин	ОПП, гематурия	ТМА
	Меркаптопурин	ОПП, синдром Фанкони	ОКН
Аналоги гуанина	Тиогуанин	ОПП	

## Поражения почек, обусловленные действием «традиционных» противоопухолевых лекарственных препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
Аналоги гуанина	Тиогуанин	ОПП	
<b>Класс: ингибиторы микротрубочек</b>			
Таксаны	Паклитаксел	Гипонатриемия, гипокалиемия	ОКН, ТМА
	Доцетаксел		
Алкалоиды барвинка розового	Винбластин, винкрестин, виндестин и винорелбин	ОПП, синдром неадекватного антидиуреза	ОКН
<b>Класс: ингибиторы топоизомеразы</b>			
Камптотецины	Топотекан	ОПП	
	Иринотекан		
Эпиподифиллотоксины	Этопозод		
<b>Класс: противоопухолевые антибиотики</b>			
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
<b>Класс: прочие</b>			
Модуляторы рецепторов эстрогенов	Тамоксифен	НС	БМИ, ФСГС, кФСГС
Триоксид мышьяка	Триоксид мышьяка	ОПП	ОИН, ОКН

23-24 апреля 2021

## Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
<b>Класс: препараты, воздействующие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)</b>			
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	
<b>Класс: препараты, воздействующие на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)</b>			
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	

## Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
<b>Класс: Препараты, воздействующие на серин-треониновую протеинкиназу B-RAF (B-RAF)</b>			
<b>Ингибиторы B-RAF</b>	Вемурафиниб	Синдром Фанкони, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипонатриемия, ОПП, протеинурия	ОИН, ОКН
	Дабрафениб	Гипофосфатемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия. Гипофосфатемия, НС, ОПП	ОИН, ОКН, подоцитопатии
<b>Класс: препараты, воздействующие на киназу анапластической лимфомы (ALK)</b>			
<b>Ингибиторы киназы ALK</b>	Кризотиниб	ОПП, электролитные расстройства, отеки, микрокисты почек, ХБП	ОКН
<b>Класс: препараты, воздействующие на BCR-ABL (белок, являющийся продуктом «филадельфийской хромосомы») и KIT (рецептор фактора роста стволовых клеток)</b>			
<b>Ингибиторы тирозинкиназ BCR-ABL и KIT</b>	Иматиниб	АГ, гипокальциемия, гипофосфатемия, ОПП, синдром Фанкони, ХБП	ОКН, ТМА
	Дазатиниб	Протеинурия, АГ, отеки	ОКН, ТМА
	Нилотиниб	АГ	
	Бозутиниб	Гипофосфатемия	
	Понатиниб	АГ	

## Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
<b>Класс: препараты, воздействующие на регуляторы апоптоза</b>			
<b>Ингибиторы BCL-2</b>	Венетоклакс	Гипонатриемия	
<b>Ингибитор деацетилазы гистона</b>	Панобиностат	ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия,	
<b>Ингибитор фосфоинозитид-3-киназы</b>	Иделалисиб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия, синдром Фанкони	
<b>Ингибиторы циклин-зависимых киназ</b>	Фавопиридол	ОПП	
	Динациклиб		
<b>Класс: препараты, воздействующие на Брунтинрозинкиназу (ВТК)</b>			
<b>Ингибиторы ВТК</b>	Ибрутиниб	АГ, отеки, ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия,	Гранулематозный ОИН
	Акалабрутиниб	ОПП	
<b>Класс: препараты, воздействующие на митоген-активированную протеинкиназу (МЕК)</b>			
<b>Ингибиторы МЕК</b>	Траметиниб	ОПП, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, НС, АГ	Подоцитопатии

## Поражения почек, обусловленные действием таргетных противоопухолевых препаратов

Группа	Препараты	Почечные синдромы	Морфологические варианты
<b>Препараты, воздействующие на мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR)</b>			
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
<b>Класс: Препараты, воздействующие на клеточный цикл</b>			
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ТМА, ОИН, гранулематозный ОИН
	Карфилзомиб	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипофосфатемия	ОКН, ТМА
	Иксазомиб	-	
Ингибитор HDAC1	Воринонат	ОПП, гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия	
Акт-ингибитор PKB	Перифозин	Гипофосфатемия	
<b>Класс: препараты, вызывающие лизис лимфоцитов</b>			
Ингибиторы CD20	Офатумумаб	ОПП, гипонатриемия, гипокалиемия,	
	Обинутумаб	ОПП, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия	
Ингибитор CD52	Алемтузумаб	ОПП, протеинурия, гематурия, нефролитиаз	Анти ГБМ нефрит

## Поражения почек, обусловленные действием средств иммунотерапии опухолей

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

## Заключение

- ❑ Побочные эффекты большинства противоопухолевых препаратов включают во многих случаях поражение почек
- ❑ Наиболее часто наблюдаются ОПП (острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит), артериальная гипертензия, электролитные расстройства, подоцитопатии и ТМА
- ❑ Пациенты, получающие противоопухолевую терапию, подлежат тщательному мониторингованию следующих параметров:
  - АД
  - Суточный диурез
  - Креатинин
  - Калий, натрий, хлор, фосфор, магний
  - Протеинурия, мочевого осадок
  - ЛДГ, КФК
  - Гаптоглобин
- ❑ Развивающаяся области иммунотерапии, в т.ч. CART-терапии, также ассоциирована с значимыми почечными побочными эффектами, главным образом ОПП
- ❑ Появление новейших методов, в т.ч. возможности редактирования генома (CRISPR), вероятно заставит нас столкнуться с еще неизвестными побочными почечными эффектами



A microscopic image of kidney tissue, likely stained with Masson's trichrome, showing numerous renal tubules and glomeruli. The tubules are stained in shades of blue and purple, while the glomeruli are more densely stained. A central white box with blue text is overlaid on the image. The text reads "Спасибо за внимание!".

**Спасибо за внимание!**