

# Клинико-лабораторные признаки и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов

К.С. Гречухина<sup>✉1,2</sup>, Н.В. Чеботарева<sup>3</sup>, А.Г. Жукова<sup>2</sup>, Т.Н. Краснова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Антиангиогенные противоопухолевые препараты, направленные на блокирование сигнального пути сосудистого эндотелиального фактора роста, могут вызывать различные нежелательные явления, среди которых почечное повреждение. Оценка риска нефротоксичности позволяет разработать оптимальные подходы к лечению и обеспечить относительную безопасность терапии.

**Цель.** Оценить ранние клинико-лабораторные проявления и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 50 пациентов, получавших антиангиогенные препараты в составе противоопухолевой химиотерапии. Оценивали демографические показатели, индекс массы тела, цифры артериального давления, тип антиангиогенного препарата, сопроводительную терапию. До начала лечения и в динамике в течение 8 нед с помощью критерия Фридмана оценивали уровень гемоглобина, тромбоцитов, шисточитов, D-димера, лактатдегидрогеназы сыворотки крови, а также суточной протеинурии и креатинина. Для оценки факторов риска нефротоксичности и артериальной гипертензии (АГ) проводили линейный регрессионный анализ.

**Результаты.** Медиана возраста пациентов составила 46 [34–57] лет, 22 (44%) мужчины и 28 (56%) женщин. АГ развилась у 52%, снижение СКФ – у 42% наряду со снижением гемоглобина и повышением лактатдегидрогеназы на 2-й неделе терапии. Число шисточитов и тромбоцитов достоверно снизилось к 8-й неделе терапии. Факторами риска нарушения функции почек на фоне лечения антиангиогенными препаратами стали исходное снижение СКФ < 80 мл/мин, повышение D-димера, уменьшение гемоглобина к 8-й неделе лечения. Факторами риска формирования АГ на фоне терапии оказались исходное снижение расчетной СКФ < 80 мл/мин и отсутствие профилактической антикоагулянтной терапии.

**Заключение.** Ранними признаками нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов являлись снижение СКФ и развитие АГ. Независимыми факторами риска нефротоксичности стали исходное снижение СКФ, повышение D-димера и уменьшение гемоглобина на 8-й неделе лечения, в то же время профилактическое применение антикоагулянтной терапии снижало этот риск в нашем исследовании. Данные изменения можно рассматривать в рамках тромботической микроангиопатии.

**Ключевые слова:** нефротоксичность, антиангиогенная терапия, противоопухолевая терапия, нежелательные явления, тромботическая микроангиопатия

**Для цитирования:** Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Жукова А.Г., Краснова Т.Н. Клинико-лабораторные признаки и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 661–666.

DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200879

## Введение

Антиангиогенные препараты обладают противоопухолевым действием, направленным на подавление неоангиогенеза в опухоли и уменьшение ее васкуляризации, что приводит к торможению пролиферации опухолевых клеток и их метастазирования. Действие препаратов направлено на блокирование самого сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или его рецепторов (VEGFR). Изоформа VEGF-A секретируется опухолями для стиму-

ляции пролиферации, миграции и выживания эндотелиальных клеток путем связывания и активации рецепторов VEGF, экспрессирующихся на эндотелиальных клетках [1]. Показаниями для применения антиангиогенных препаратов чаще всего являются метастатические формы различных злокачественных нозологий: колоректального рака, рака яичников, рака молочной железы, рака желудка, немелкоклеточного рака легких [2, 3]. Пациенты

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гречухина Катерина Сергеевна** – аспирант каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(495)304-30-35 (доб. 1234); e-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

**Чеботарева Наталья Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2128-8560

**Жукова Людмила Григорьевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Краснова Татьяна Николаевна** – зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7647-3942

✉ **Katerina S. Grechukhina.** E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

**Natalia V. Chebotareva.** ORCID: 0000-0003-2128-8560

**Liudmila G. Zhukova.** ORCID: 0000-0003-4848-6938

**Tatiana N. Krasnova.** ORCID: 0000-0002-7647-3942

# Clinical and laboratory signs and risk factors for nephrotoxicity, associated with antiangiogenic drugs

Katerina S. Grechukhina<sup>✉1,2</sup>, Natalia V. Chebotareva<sup>3</sup>, Liudmila G. Zhukova<sup>2</sup>, Tatiana N. Krasnova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Anti-angiogenic anticancer drugs that block the vascular endothelial growth factor signaling pathway can cause renal damage. Assessment of the risk of nephrotoxicity allows developing optimal treatment approaches and ensuring the relative safety of therapy.

**Aim.** To assess early clinical and laboratory manifestations and risk factors for nephrotoxicity of antiangiogenic drugs.

**Materials and methods.** The study included 50 patients who received antiangiogenic drugs in different regimens of chemotherapy. Demographic factors, body mass index, blood pressure levels, type of antiangiogenic drug, and concomitant therapy were assessed. Before treatment and over a period of 8 weeks, the levels of hemoglobin, number of platelets and schistocytes, D-dimer levels, serum lactate dehydrogenase (LDH) levels, as well as daily proteinuria and serum creatinine and eGFRCKD-EPI were assessed. Linear regression analysis was performed to assess risk factors for nephrotoxicity and arterial hypertension (AH).

**Results.** The median age of patients was 46 [34–57] years, 22 (44%) men and 28 (56%) women. AH developed in 52%, a decrease in eGFR – in 42%, along with a decrease in hemoglobin levels and an increase in LDH levels – at 2 weeks of therapy. The numbers of schistocytes and platelets significantly decreased by 8 weeks of therapy. Risk factors for impaired renal function during treatment with antiangiogenic drugs were an initial decrease in GFR less than 80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, an increase in D-dimer levels, and a decrease in hemoglobin levels by 8 weeks of treatment. The risk factors for AH during therapy were the initial decrease in eGFR less than 80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and no prophylactic anticoagulant therapy.

**Conclusion.** Early signs of nephrotoxicity of antiangiogenic anticancer drugs were a decrease in eGFR and AH. The independent risk factors for nephrotoxicity were the initial decrease in eGFR, an increase in D-dimer levels, and a decrease in hemoglobin levels at 8 weeks of treatment, while the prophylactic use of anticoagulant therapy reduced this risk in our study.

**Keywords:** nephrotoxicity, antiangiogenic therapy, antitumor therapy, adverse events, thrombotic microangiopathy

**For citation:** Grechukhina KS, Chebotareva NV, Zhukova LG, Krasnova TN. Clinical and laboratory signs and risk factors for nephrotoxicity, associated with antiangiogenic drugs. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 661–666. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200879

с солидными опухолями, которым показана терапия анти-VEGF- препаратами, – как правило, более старшего возраста, имеют множество сопутствующих заболеваний и, следовательно, высокий риск токсичности химиотерапии [4, 5]. Наиболее частыми нежелательными явлениями считают артериальную гипертензию (АГ) и протеинурию вследствие развития эндотелиальной дисфункции и повреждения подоцитов [6]. Тщательная оценка риска и пользы в каждом случае позволяет разработать оптимальные подходы к лечению и обеспечить относительную безопасность терапии. Оценка факторов риска, позволяющих выделять группу пациентов, наиболее подверженных развитию нежелательных явлений терапии, является актуальным направлением исследований в настоящее время. Своевременная оценка риска позволит скорректировать дозу препарата и продолжить антиангиогенную терапию, не допуская развития клинически значимых нежелательных явлений, что является крайне важным в условиях ограниченного количества линий противоопухолевого лечения.

**Цель исследования** – оценить ранние клинико-лабораторные признаки и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов.

## Материалы и методы

В исследование вошли 50 пациентов, получавших химиотерапию антиангиогенными препаратами (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) либо в качестве монотерапии, либо в составе комбинированных схем, не обладающих нефротоксичностью. В исследование включались пациенты с различными локализациями опухолей (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра): колоректальный рак – 52% (26), рак яичников – 20% (10), рак молочной железы – 20% (10), рак желудка – 8% (4).

Критерий исключения – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-EPI. Оценивали пол, возраст больных, индекс массы тела, наличие АГ до лечения, рассчитывали среднее артериальное давление

(АД), тип антиангиогенного препарата, прием антикоагулянтных (низкомолекулярный гепарин, ингибиторы Ха) и антигипертензивных препаратов.

Среди лабораторных параметров оценивали общий анализ крови (с определением гемоглобина, числа тромбоцитов и шистоцитов), уровень D-димера, креатинин сыворотки крови с расчетом СКФ (расчетная СКФ – рСКФ) по формуле СКД-EPI, уровень суточной протеинурии, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови. Показатели изучали до начала лечения и в динамике в следующих временных точках: 1, 2, 4, 8 нед от начала терапии.

Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi (версия 1.2.27). При анализе выборки в связи с ненормальным распределением показателей для статистической обработки использовали непараметрический критерий Фридмана. Для попарного анализа выборок использовали критерий Дарбина–Коновера. За статистически значимую разницу принимали значение  $p < 0,005$ .

Для оценки факторов риска снижения СКФ <80 мл/мин и развития АГ в результате проводимой терапии применили модель линейной регрессии, в которую включены следующие факторы: возраст, пол, индекс массы тела, курение, исходная рСКФ<sub>СКД-EPI</sub> до начала терапии, наличие АГ до лечения, уровень протеинурии, тип применяемого препарата (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб), прием антигипертензивных, антикоагулянтных, анальгетических препаратов до назначения антиангиогенных препаратов, а также уровень гемоглобина, ЛДГ, числа тромбоцитов и шистоцитов крови на 8-й неделе лечения. Рассчитывали площадь под кривой (AUC), 95% доверительный интервал (ДИ), а также показатели чувствительности и специфичности для факторов риска.

## Результаты

Медиана возраста пациентов составила 46 [34–57] лет, от 24 до 80 лет. В исследование вошли 22 (44%) мужчины

**Таблица 1. Факторы риска снижения СКФ в процессе лечения (линейная регрессионная модель)**  
**Table 1. Risk factors for glomerular filtration rate decline during treatment (linear regression model)**

Факторы	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	<i>t</i>	Значимость	95,0% ДИ для <i>B</i>	
	<i>B</i>	Стандартная ошибка	$\beta$			Нижняя граница	Верхняя граница
D-димер, макс	0,315	0,134	0,167	2,349	0,023	0,045	0,585
СКФ до начала лечения	-0,018	0,003	-2,0	-5,534	0,0001	-0,025	-0,012
Гемоглобин на 8-й неделе лечения	0,021	0,003	2,707	7,479	0,0001	0,015	0,026

**Таблица 2. Факторы риска развития АГ в процессе лечения (линейная регрессионная модель)**  
**Table 2. Risk factors for arterial hypertension during treatment (linear regression model)**

Факторы	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	<i>t</i>	Значимость	95,0% ДИ для <i>B</i>	
	<i>B</i>	Стандартная ошибка	$\beta$			Нижняя граница	Верхняя граница
Антикоагулянтная терапия	-0,320	0,154	-0,226	-2,077	0,043	-0,629	-0,010
рСКФ в начале лечения	-0,007	0,001	-0,857	-7,874	0,0001	-0,009	-0,005

и 28 (56%) женщин. Из 50 пациентов 17 (34%) получали монотерапию антиангиогенными препаратами, у 33 (66%) антиангиогенные препараты входили в состав комбинированных схем лечения. Из 50 пациентов 11 (22%) получали бивазиумаб, 29 (58%) – рамуцирумаб, 10 (20%) – афлиберцепт.

АГ с повышением среднего АД >130 мм рт. ст. развилась у 26 (52%) из 50 пациентов. Медиана среднего АД во всей выборке пациентов составила 128 [120–137] мм рт. ст. до начала терапии и 143 [132–153] мм рт. ст., при этом статистически значимое повышение АД отмечено через 4 нед с момента начала терапии ( $p < 0,001$ ); **рис. 1, а**.

Снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на 8-й неделе лечения отмечено у 21 (42%) больных. Медиана рСКФ в группе составила 90 [76–95] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до начала лечения и 65 [57–74] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> к 8-й неделе от начала терапии. При этом статистически значимое снижение рСКФ отмечено уже через 7 дней с момента начала терапии ( $p < 0,001$ ); **рис. 1, б**.

Медиана суточной протеинурии во всей выборке пациентов составила: 0,002 [0,001–0,037] г/сут до начала лечения и 0,1 [0,048–0,1] г/сут – через 8 нед лечения. Статистически значимое увеличение суточной протеинурии выявлено уже через 7 дней от первого введения (**рис. 1, в**).

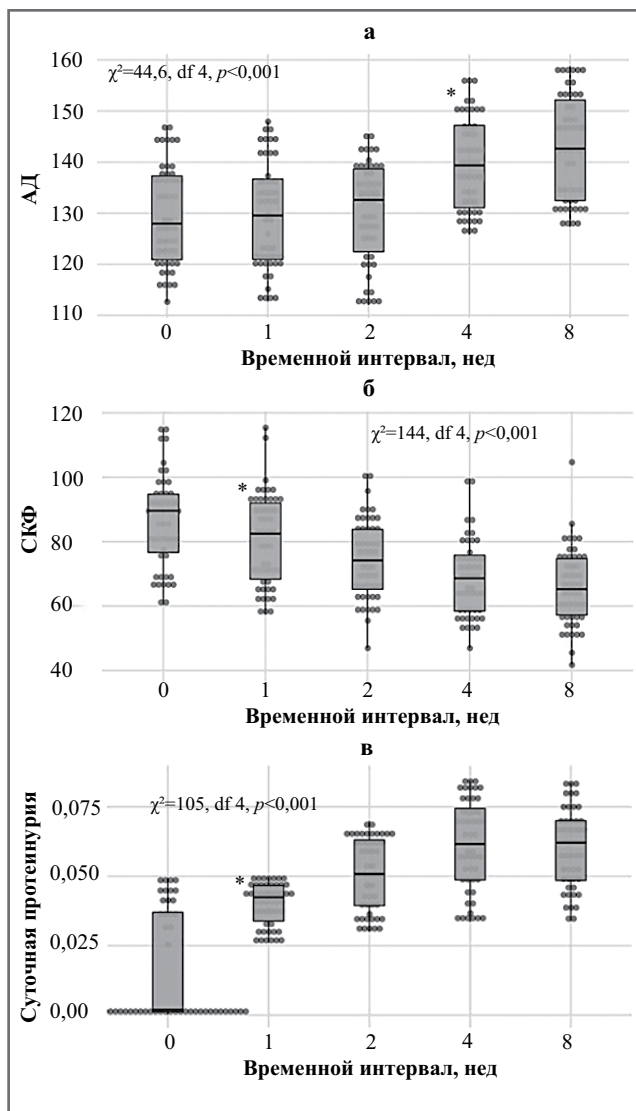
Анемия выявлена у всех 50 пациентов на 8-й неделе лечения антиангиогенными препаратами, при этом снижение гемоглобина ниже 105 г/л наблюдалось у 24 (48%) больных. Медиана гемоглобина во всей выборке пациентов составила 132 [129–136] г/л до начала лечения и 104 [99–107] г/л – через 8 нед лечения; достоверное снижение уровня гемоглобина наблюдалось через 2 нед терапии (**рис. 2, а**). Также мы наблюдали постепенное увеличение количества шистоцитов к 8-й неделе лечения, хотя их уровень оставался в пределах референсных значений (**рис. 2, б**). Медиана числа тромбоцитов во всей выборке пациентов составила

347 [292–429] × 10<sup>3</sup>/мкл до начала лечения и 276 [216–347] × 10<sup>3</sup>/мкл через 8 нед от первого введения антиангиогенного препарата, т.е. выявлено снижение на 21% от начального уровня. Отмечено постепенное повышение уровня D-димера, которое становилось статистически значимым на 8-й неделе терапии (**рис. 2, в**). Отмечалось также небольшое нарастание ЛДГ – 260 [202–296] Ед/л до начала лечения и 319 [259–390] Ед/л через 8 нед от первого введения антиангиогенного препарата. Достоверными изменения становились через 2 нед с момента начала терапии (**рис. 2, г**).

Факторы риска нарушения функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) к 8-й неделе лечения антиангиогенными препаратами в модели линейной регрессии – исходное снижение рСКФ <80 мл/мин (AUC 0,857 [0,742–0,781],  $p < 0,001$  с чувствительностью 80% и специфичностью 90%), а также уменьшение уровня гемоглобина <105 г/л к 8-й неделе лечения (AUC 0,713 [0,570–0,857],  $p < 0,05$  с чувствительностью 70% и специфичностью 67%) и повышение показателя D-димера (**табл. 1**). Факторами риска формирования АГ на фоне терапии антиангиогенными препаратами оказались также снижение рСКФ <80 мл/мин до начала терапии (AUC 0,644 [0,500–0,799],  $p < 0,05$  с чувствительностью 61% и специфичностью 60%) и отсутствие антикоагулянтной терапии (AUC 0,611 [0,542–0,769]). При этом наличие АГ до начала терапии и прием какого-либо из трех вошедших в исследование антиангиогенных препаратов не имели достоверного влияния в многофакторном регрессионном анализе (**табл. 2**).

## Обсуждение

Терапия антиангиогенными препаратами проводится пациентам с метастатическими прогрессирующими опухолями различной локализации. В соответствии с механизмом

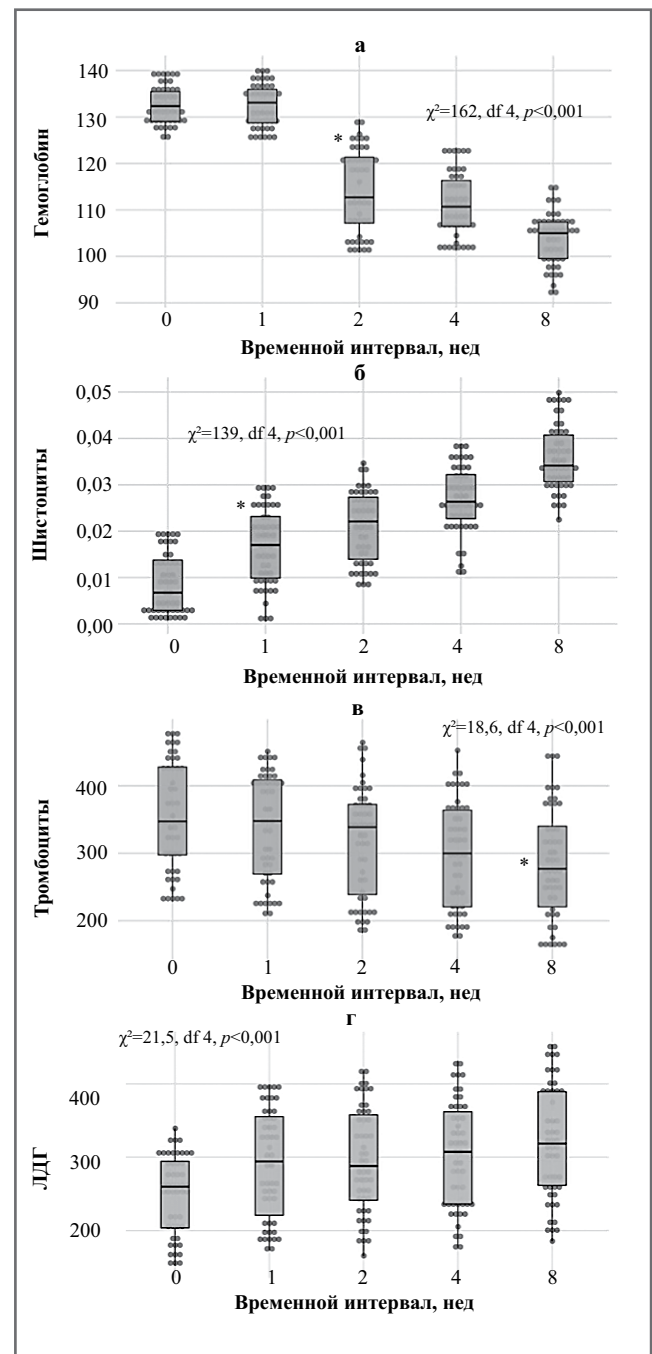


**Рис. 1.** Динамика АД, СКФ, протеинурии при лечении антиангиогенными препаратами.

**Fig. 1.** Blood pressure, glomerular filtration rates, proteinuria patterns during antiangiogenic treatment.

действия различают препараты, блокирующие сосудистый VEGF либо его рецепторы, в связи с чем они обладают разными нежелательными явлениями, в том числе нефротоксичностью. В наше исследование вошли пациенты, получающие терапию одним из трех антиангиогенных препаратов – бевацизумабом, афлиберцептом и рамуцирумабом.

Бевацизумаб относится к группе моноклональных антител, которые связываются с VEGF в плазме крови, а также ингибируют рецепторные сигнальные пути VEGFR1 и VEGFR2 [7]. Афлиберцепт – человеческий рекомбинантный белок, который подавляет неоангиогенез за счет связывания рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 [8]. Рамуцирумаб относится к моноклональным антителам IgG<sub>1</sub>, специфически связывающим VEGFR2 [9]. Механизм противоопухолевого действия антиангиогенных препаратов основан на торможении процессов неоангиогенеза и уменьшении васкуляризации опухоли [10]. Однако нежелательные явления такой терапии связаны с формированием системной эндотелиальной дисфункции и подоцитопатии, клиническими эквивалентами которых являются АГ и протеинурия [2, 11].



**Рис. 2.** Динамика гемоглобина, ЛДГ, числа тромбоцитов и шистоцитов при лечении антиангиогенными препаратами.

**Fig. 2.** Hemoglobin, lactate dehydrogenase, platelets and schistocytes patterns during antiangiogenic treatment.

По данным нашего исследования, повышение АД отмечено почти у 1/2 пациентов, что превышает показатели, приведенные в литературе. Так, по данным метаанализа [12], в котором оценивалась эффективность терапии бевацизумабом в нескольких исследованиях, частота АГ составила 23,6%, при этом тяжелая гипертензия 3–4-й степени наблюдалась у 7,9%. Примерно такая же частота АГ (21%) выявлена при лечении рамуцирумабом [13]. Наиболее часто АГ (42,4%) среди антиангиогенных препаратов вызывал афлиберцепт [14].

Второе место среди почечных побочных эффектов анти-VEGF-препаратов отводят протеинурии. Несмотря на высокую частоту, протеинурия редко превышает 2 г/сут, а значения более 3,5 г/сут и нефротический синдром можно выявить приблизительно у 6,5% пациентов [15, 16]. Среди обследованных нами пациентов в целом наблюдалась тенденция к повышению уровня протеинурии, однако клинического значения небольшие значения протеинурии в эти сроки не имели. К 8-й неделе лечения не выявлено ни одного случая высокой протеинурии или нефротического синдрома, что, возможно, связано с небольшим сроком наблюдения. Так, S. Wu и соавт. выявляли высокую протеинурию у пациентов, получавших антиангиогенные препараты, в первые 6 мес лечения [17]. Предиктором развития протеинурии в более крупном исследовании, включавшем 139 пациентов с раком толстой кишки, являлось число введенных бевацизумаба более 13 [18]. В исследовании 33 пациентов, получающих бевацизумаб, протеинурия 1+ или 2+ развилась в среднем через 23,7 и 31,9 мес терапии [19].

В почке VEGF-A продуцируется преимущественно подоцитами и в меньшей концентрации – тубулярными клетками [20]. Развитие протеинурии связывают с подавлением экспрессии рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 на эндотелиальных клетках клубочков, перитубулярных капиллярах и в небольших количествах на самих подоцитах [21]. Взаимодействие между VEGF и VEGFR2 на поверхности эндотелия и подоцитов необходимо для поддержания целостности гломерулярного фильтрационного барьера и внутрипочечного кровотока [22]. Лечение антиангиогенными препаратами приводит к нарушению функции VEGF с повышением фосфорилирования нефрина, его отщеплению от мембраны подоцита и возникновению дефектов щелевой диафрагмы и развитию протеинурии. Кроме того, нарушается путь паракринного воздействия VEGF на подоцит [23].

По нашим данным, более ранним признаком токсичности препарата, чем протеинурия, наряду с АГ оказалось снижение клубочковой фильтрации, которое развивалось начиная со 2-й недели лечения. К 8-й неделе лечения мы установили снижение СКФ < 60 мл/мин у 42% обследованных больных. Следует отметить, что антиангиогенные препараты назначали пациентам с сохранной функцией почек, однако даже небольшое исходное снижение СКФ < 80 мл/мин оказалось в нашем исследовании фактором риска нарушения функции почек. Другим фактором риска снижения СКФ в процессе лечения стали курение и уменьшение гемоглобина ниже 105 г/л и D-димера в динамике. Снижение гемоглобина сопровождалось уменьшением числа тромбоцитов, повышением D-димера, ЛДГ и количества шистоцитов. Отмечалась неуклонная отрицательная динамика этих показателей, и изменения являлись небольшими, но можно предполагать развитие начальных стадий микроангиопатического гемолиза и, по-видимому, тромботической микроангиопатии (ТМА).

Учитывая низкие показатели протеинурии и тяжесть состояния больных, мы не выполняли биопсию почки в данном исследовании. Однако, по данным литературы [24–27], при выполнении биопсии почки больным с токсичностью антиангиогенных препаратов выявляют ТМА микроциркуляторного русла почек: отмечают отек эндотелиальных

клеток с отслойкой от базальной мембраны, тромбы в сосудах почек, при длительном применении препарата – утолщение сосудистой стенки, фиброзную гиперплазию интимы, артерио- и артериолосклероз и организующиеся тромбы с реканализацией, что в итоге приводит к ишемической атрофии коркового слоя почек [15]. Клинически острая ТМА почек проявляется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, АГ, умеренным мочевым синдромом и нарушением функции почек [28]. Нарушения функции почек описаны при локальном введении антиангиогенных препаратов в стекловидное тело [29]. В частности, значительное снижение СКФ отмечалось у нескольких больных после интравитреального введения бевацизумаба и ранибизумаба (антитела к VEGF-A), которые потребовали проведения гемодиализа [30–33]. Следует отметить, что в нашем исследовании фактором риска развития АГ так же, как и нарушения функции почек, оказалась исходный показатель СКФ < 80 мл/мин. Параллельное снижение гемоглобина, тромбоцитов, нарастание числа шистоцитов, показателя D-димера и ЛДГ являются признаками развивающейся ТМА сосудов и ишемии паренхимы почек.

Примечательно, что у пациентов, которым проводилась профилактическая терапия антикоагулянтами, АГ развивалась достоверно реже. Согласно одной из концепций сочетанное применение антиангиогенных и антикоагулянтных препаратов способствует уменьшению гиперкоагуляции, восстанавливает нормальную структуру сосудов опухоли, что обеспечивает лучшую доставку противоопухолевых агентов и лучший эффект терапии [34]. Проведение первичной профилактики тромбозов у пациентов, получающих терапию антиангиогенными препаратами, возможно у больных с высоким риском венозных тромботических событий и низким риском кровотечений [35, 36]. Для определения риска тромботических событий на фоне противоопухолевого лечения используется шкала Khogana. Кроме того, профилактическое назначение антикоагулянтной терапии может быть полезным для уменьшения нефротоксичности антиангиогенных препаратов, но для оценки безопасности такого сочетания необходимы дальнейшие исследования.

## Заключение

Ранними признаками нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов являлись снижение СКФ и развитие АГ в сроки лечения до 8 нед. Показатель протеинурии имел менее важное клиническое значение. Сочетание АГ со снижением клубочковой фильтрации, прогрессирующей анемией, появлением маркеров гемолиза и тромбоцитопенией свидетельствует о развивающейся ТМА, что требует тщательного контроля.

Независимыми факторами риска нефротоксичности оказались исходное снижение СКФ, повышение D-димера и уменьшение гемоглобина на 8-й неделе лечения, в то же время профилактическое применение антикоагулянтной терапии снижало этот риск в нашем исследовании.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ДИ – доверительный интервал  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТМА – тромботическая микроангиопатия  
VEGF – эндотелиальный фактор роста  
VEGFR – рецепторы эндотелиального фактора роста

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ferrara N, Gerber H, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9:669-76. DOI:10.1038/nm0603-669
- Zirlik K, Duyster J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives. *Oncol Res Treat*. 2018;41:166-17. DOI:10.1159/000488087
- Wang Z, Dabrosin C, Yin X, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin Cancer Biol*. 2015;35:S224-43. DOI:10.1016/j.semcancer.2015.01.001
- Balic M, Hilbe W, Gusel S, et al. Prevalence of comorbidity in cancer patients scheduled for systemic anticancer treatment in Austria. *Memo*. 2019;12:290-6. DOI:10.1007/s12254-019-00542-7
- Kelly C, Power D, Lichtman S. Targeted Therapy in Older Patients With Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):2635-42. DOI:10.1200/JCO.2014.55.4246
- Toriu A, Sekine A, Mizuno H, et al. Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2019;12:391-400. DOI:10.1159/00050071
- Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. *Практ. онкология*. 2010;11(3):143-50 [Tryakin AA. Targeted therapy for colorectal cancer, stomach cancer and pancreas. *Practical oncology*. 2010;11(3):143-50 (in Russian)].
- Giantonio B, Catalano P, Meropol N. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;20:1539-44. DOI:10.1200/JCO.2006.09.6305
- Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, et al. Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):e457-70. DOI:10.1016/j.clcc.2018.03.002
- Niu G, Chen X. Vascular Endothelial Growth Factor as an Anti-angiogenic Target for Cancer Therapy. *Curr Drug Targets*. 2010;11(8):1000-17. DOI:10.2174/138945010791591395
- Maitland M, Bakris G, Black H, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:596-604. DOI:10.1093/jnci/djq091
- Vaidya V, Ozer J, Frank D, et al. Kidney Injury Molecule-1 Outperforms Traditional Biomarkers of Kidney Injury in Multi-site Preclinical Biomarker Qualification Studies. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):478-85. DOI:10.1038/nbt.1623
- Arnold D, Fuchs C, Tabernero J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol*. 2017;28:2932-42. DOI:10.1093/annonc/mdx514
- Qi W, Shen Z, Tang L. Risk of Hypertension in Cancer Patients Treated with Aflibercept: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*. 2014;34:231-40. DOI:10.1007/s40261-014-0174-5
- Azad N, Posadas E, Kwitkowski V, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity. *J Clin Oncol*. 2008;26:3709-14. DOI:10.1200/JCO.2007.10.8332
- Feldman D, Baum M, Ginsberg M, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:1432-9. DOI:10.1200/JCO.2008.19.0108
- Wu S, Chen J, Kudelka A, et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9:117-23. DOI:10.1016/j.eururo.2018.05.002
- Kanbayashi Y, Ishikawa T, Tabuchi Y, et al. Predictive factors for the development of proteinuria in cancer patients treated with bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept: a single-institution retrospective analysis. *Sci Rep*. 2020;10:2011. DOI:10.1038/s41598-020-58994-5
- Slusarz K, Merker V, Muzikansky A, et al. Long-term toxicity of bevacizumab therapy in neurofibromatosis 2 patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(6):1197-204. DOI:10.1007/s00280-014-2456-2
- Vaidya V, Ozer J, Frank D, et al. Kidney Injury Molecule-1 Outperforms Traditional Biomarkers of Kidney Injury in Multi-site Preclinical Biomarker Qualification Studies. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):478-85. DOI:10.1038/nbt.1623
- Abrahamson D. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Semin Nephrol*. 1991;4(11):375-89.
- Eremina V, Baelde H, Quaggin S. Role of the VEGF – a signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol*. 2007;106(2):32-7. DOI:10.1159/000101798
- Hara A, Wada T, Furuchi K, et al. Blockade of VEGF accelerates proteinuria via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006;69(11):1986-95. DOI:10.1038/sj.ki.5000439
- Horowitz J, Rivard A, van der Zee R, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide-dependent hypotension. Evidence for a maintenance role in quiescent adult endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2793-800. DOI:10.1161/01.atv.17.11.2793
- Bollee G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:682-5. DOI:10.1093/ndt/gfn657
- Izzedine H, Brocheriou I, Deray G, Rixe O. Thrombotic microangiopathy and anti-VEGF agents. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1481-2. DOI:10.1093/ndt/gfl565
- Estrada C, Maldonado A, Mallipattu S. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities. *JASN*. 2019;30(2):187-200. DOI:10.1681/ASN.2018080853
- Fujii T, Kawaasoe K, Tonooka A, et al. Nephrotic syndrome associated with ramucirumab therapy. A single-center case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16236. DOI:10.1097/MD.00000000000016236
- Hanna R, Barsoum M, Arman F, et al. Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence. *Kidney Int*. 2019;96(3):572-80. DOI:10.1016/j.kint.2019.02.042
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-7. DOI:10.1016/j.ophtha.2007.05.062
- Georgalas I, Papaconstantinou D, Papadopoulos K, et al. Renal Injury Following Intravitreal Anti-VEGF Administration in Diabetic Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy and Chronic Kidney Disease – A Possible Side Effect? *Curr Drug Saf*. 2014;9:156. DOI:10.2174/157488630966614021113635
- Khneizer P, Gebran T, Al-Taei M, et al. Self-limited membranous nephropathy after intravitreal bevacizumab therapy for age-related macular degeneration. *J Nephropathol*. 2017;6(3):134-7. DOI:10.15171/jnp.2017.23
- Morale E, Moliz C, Gutierrez E. Renal damage associated to intravitreal administration of ranibizumab. *Nefrologia (English Edition)*. 2017;37(6):653-5. DOI:10.1016/j.nefro.2017.10.007
- Wang J, Zhu C. Anticoagulation in combination with antiangiogenesis and chemotherapy for cancer patients: evidence and hypothesis. *Oncol Targets Ther*. 2016;9:4737-46. DOI:10.2147/OTT.S103184
- Frere C, Debourdeau P, Hij A, et al. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin Oncol*. 2014;41(3):319-38. DOI:10.1053/j.seminoncol.2014.04.005
- Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3542. DOI:10.1200/JCO.2003.99.046

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 27.01.2021



OMNIDOCTOR.RU