

# Нефротоксичность, индуцированная антиангиогенными противоопухолевыми препаратами

К.С. Гречухина<sup>1,2</sup>, Н.В. Чеботарева<sup>3</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

Неоангиогенез является основой большинства физиологических и патологических процессов, например, опухолевого метастазирования. В регуляции процессов неоангиогенеза наибольшее значение имеет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы (VEGFR1/2). В настоящее время противоопухолевые антиангиогенные средства, блокирующие либо VEGF-A (бевацизумаб), либо VEGFR2 (рамуцирумаб), широко применяются в онкологии в составе различных режимов химиотерапии. Так как сигнальный путь VEGF-VEGFR является критически важным в поддержании функции клубочкового фильтрационного барьера и скорости клубочковой фильтрации, терапия антиангиогенными препаратами приводит к развитию нежелательных эффектов с поражением почек: артериальной гипертензии, протеинурии, реже – с развитием нефротического синдрома и нарушением почечной функции. Описаны различные морфологические варианты нефропатии, в том числе в сочетании с тромботической микроангиопатией почечных сосудов. Литературный обзор раскрывает механизмы нефротоксичности и клинико-морфологические аспекты нефропатии, развившейся вследствие применения антиангиогенных средств.

**Ключевые слова:** ангиогенез, антиангиогенная терапия, противоопухолевая терапия, нефротический синдром, тромботическая микроангиопатия, нефротоксичность.

**Для цитирования:** Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Краснова Т.Н. Нефротоксичность, индуцированная антиангиогенными противоопухолевыми препаратами. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (6): 93–98. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000672

## Nephrotoxicity of anti-angiogenesis drugs

K.S. Grechukhina<sup>1,2</sup>, N.V. Chebotareva<sup>3</sup>, T.N. Krasnova<sup>1</sup>

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

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

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

Neoangiogenesis is a basic factor for most physiological as well as pathological processes i.e. tumor metastases. The most important is vascular endothelium growth factor (VEGF) and its' receptors (VEGFR1/2) in angiogenesis processes. Nowadays antiangiogenic agents (which inhibit VEGF like bevacizumab neither VEGFR2 like ramucirumab) are widely used in very different chemotherapeutic regimens in clinical oncology. The signalling pathway VEGF-VEGFR plays a crucial role in supporting of adequate kidney function. Appearance of antiangiogenic drugs led to adverse nephrotoxic effects: arterial hypertension, proteinuria, rarely – nephrotic syndrome, and kidney dysfunction. Various histological variants of nephropathy are described, however, in most cases, signs of thrombotic microangiopathy of the renal vessels are noted. This literature review discusses mechanisms, clinical and morphological aspects of nephropathy associated with antiangiogenic drugs.

**Keywords:** angiogenesis, antiangiogenic therapy, antitumor therapy, nephrotic syndrome, thrombotic microangiopathy, nephrotoxicity.

**For citation:** Grechukhina K.S., Chebotareva N.V., Krasnova T.N. Nephrotoxicity of anti-angiogenesis drugs. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (6): 93–98. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000672

АГ – артериальная гипертензия  
в/в – внутривенный  
ТМА – тромботическая микроангиопатия

Ig – иммуноглобулин  
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

## Введение

Образование новых кровеносных сосудов, обеспечивающих транспорт кислорода и питательных веществ, является основой большинства как физиологических, так и патологических процессов. Активный рост сосудов сопровождается нормальным ростом, эмбриональное развитие организма, репарацию и регенерацию (заживление ран) и т.д. [1]. Однако микроангиогенез – один из этапов опухолевого роста и последующего распространения опухоли, ее прогрессирования и метастазирования.

В регуляции неоангиогенеза играют роль различные проангиогенные и антиангиогенные факторы. Наибольшее значение в регуляции этого процесса имеет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). К семейству молекул VEGF относятся VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. VEGF-A и VEGF-B, они являются основными проангиогенными регуляторами, а VEGF-C и VEGF-D способствуют образованию лимфатических сосудов [2].

Образование новых кровеносных сосудов (микроангиогенез) – обязательное условие для опухолевого роста и метастазирования, при этом процессы неоангиогенеза харак-

терны для самых ранних этапов опухолевой прогрессии. Микроангиогенез при прогрессировании опухоли стимулирует «сам себя» в связи с тем, что при быстром росте опухолевой ткани клетки испытывают гипоксию, при которой повышается уровень гипоксия-индуцибельного фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), который, в свою очередь, активирует VEGF, а также его взаимодействие с VEGFR – процессы, вызывающие активацию клеток эндотелия, их пролиферацию и миграцию, приводя к неоангиогенезу [3, 4].

Применение антиангиогенных препаратов, которые блокируют васкуляризацию опухоли, приводит к торможению микроангиогенеза и уменьшению количества сосудов [3]. Антиангиогенные препараты широко используются в лечении опухолей самых разных локализаций: колоректального рака, рака яичников, рака желудка, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы. В основном препараты, блокирующие неоангиогенез, используются в терапии распространенных форм заболевания, т.е. при наличии метастатической болезни, что подразумевает длительное проведение лечения (до появления токсичности или признаков прогрессирования).

## Антиангиогенные препараты

К зарегистрированным в Российской Федерации антиангиогенным препаратам относятся моноклональные антитела – бевацизумаб, афлиберцепт и рамуцирумаб.

Бевацизумаб является моноклональным антителом к сосудистому эндотелиальному фактору роста. Он блокирует VEGF-A в плазме крови и ингибирует рецепторные сигнальные пути VEGFR1 и VEGFR2. Это приводит к нормализации структуры измененных сосудов опухоли, снижению плотности микрососудистого русла и ингибированию механизмов неоваскуляризации, что облегчает доступность клеток опухоли для поступления химиотерапевтических препаратов [5]. Эффективность добавления бевацизумаба к различным режимам химиотерапии при различных типах опухолей (например, при колоректальном раке, раке яичников, желудка) продемонстрирована в большом количестве международных клинических исследований: например, в исследовании E3200 добавление бевацизумаба к режиму FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup>, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> внутривенно – в/в струйно, 5-фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в) во 2-й линии химиотерапии метастатического колоректального рака привело к достоверному увеличению общей выживаемости [6].

Несмотря на высокую эффективность, бевацизумаб не обеспечивает полного ингибирования неоангиогенеза. Вне контроля бевацизумаба остаются, например, другие лиганды VEGFR-1 – VEGF-B и PlGF. Для усиления антиангиогенного эффекта разработаны новые антиангиогенные препараты с расширенным спектром активности, предполагающим ингибирование нескольких ангиогенных лигандов или рецепторов.

Афлиберцепт – человеческий рекомбинантный белок, который ингибирует неоангиогенез не только за счет связывания лигандов VEGFR1 и VEGFR2, но и при этом одновременно является ловушкой сразу для трех из них – VEGF-A, VEGF-B, PlGF [7].

Рамуцирумаб – препарат человеческих моноклональных антител к рецептору VEGFR2. В клиническом исследовании III фазы RAISE продемонстрирована эффективность добавления рамуцирумаба к FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup>, кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в, 5-фторурацил 2400 мг/м<sup>2</sup> в/в) во 2-й линии лечения больных метастатическим колоректальным раком [8]. Схематично процесс ингибирования VEGF-A сигнального пути представлен на рис. 1 (см. на цветной вклейке).

## Нежелательные явления антиангиогенной терапии

### Артериальная гипертензия

Применение антиангиогенных препаратов сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции и повреждением гломерулярных эпителиальных клеток (подоцитов). При этом наиболее частыми клиническими проявлениями нефротоксичности этих препаратов являются артериальная гипертензия (АГ) и протеинурия [9]. АГ обычно развивается уже после первого цикла лечения анти-VEGF-препаратами [10]. В метаанализе 20 исследований II и III фазы [11], в которых оценивалась эффективность терапии с добавлением бевацизумаба, частота АГ составила 23,6% (при этом 3–4-й степени наблюдалась у 7,9%). Данные 6 исследований II фазы продемонстрировали достаточно высокую частоту АГ и протеинурии (21 и 9% соответственно) на фоне терапии рамуцирумабом [12]. По данным метаанализа 15 исследований [13] с включением афлиберцепта частота АГ составила 42,4%, среди них тяжелая АГ (3-й степени) отмечалась у 17,4%.

Продолжается изучение факторов риска развития АГ у пациентов, получающих антиангиогенные препараты. Известно, что одними из таких факторов риска являются наличие гипертонии в анамнезе, а также использование комбинированных схем лечения – 2 или более анти-VEGF-препаратов. Например, применение комбинации бевацизумаба и сунитиниба или бевацизумаба и сорафениба привело к резкому увеличению частоты АГ до 92 и 67% соответственно [14, 15].

Тип опухоли также может влиять на частоту АГ. Например, пациенты с нефрокарциномой чаще развивают АГ, чем с опухолями других локализаций, вероятнее всего, из-за предшествующей лечению нефрэктомии и, возможно, за счет исходного нарушения функции почек [16]. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек лица с почечной недостаточностью имеют большее повышение артериального давления с бевацизумабом и сунитинибом [17]. В настоящее время не существует клинических рекомендаций по лечению АГ, ассоциированной с антиангиогенными препаратами. Оптимальные целевые показатели артериального давления также не определены. Выбор препарата должен основываться на сопутствующей патологии, а также метаболизме конкретного препарата. В некоторых случаях

### Сведения об авторах:

*Чеботарева Наталья Викторовна* – д.м.н. 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

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

### Контактная информация:

*Гречухина Катерина Сергеевна* – аспирант каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», мл. науч. сотр. отделения химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», врач-онколог. Тел.: +7(495)304-30-35 (1554); e-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

препараты подвергаются метаболизму в печени через систему цитохрома P450, особенно CYP3A4. Так как блокаторы кальциевых каналов верапамил и дилтиазем ингибируют систему CYP3A4, их применения лучше избегать и отдавать предпочтение дигидропиридиновым антагонистам кальция. Нифедипин, в свою очередь, индуцирует секрецию VEGF, поэтому для лечения АГ предпочтительным является использование фелодипина или амлодипина [18].

У пациентов с одновременным развитием протеинурии препаратами выбора считаются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, оказывающие нефропротективное действие. Поскольку одним из механизмов действия анти-VEGF-терапии является снижение оксида азота с последующей вазоконстрикцией и увеличением системного сосудистого сопротивления, обсуждаются преимущества использования агентов, повышающих оксид азота [19]. Другие антигипертензивные агенты ( $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики,  $\alpha$ -адреноблокаторы, агенты центрального действия и прямые вазодилаторы) также могут применяться для достижения целевого артериального давления.

### Повреждение подоцитов – протеинурия

Второе место по частоте среди проявлений нефротоксичности анти-VEGF-препаратов занимает протеинурия. В эксперименте на мышах показано, что при однократном введении анти-VEGF-препарата у мышей происходило увеличение протеинурии в 2–3 раза [20]. В клинической практике применение бевацизумаба также приводит к развитию нефротического синдрома [21]. Протеинурия, связанная с бевацизумабом, зависит от дозы и отмечается у 41–63% пациентов [22]. Несмотря на высокую частоту, показатели протеинурии в большинстве случаев не превышают 2 г/сут, а протеинурия нефротического уровня (выше 3,5 г в день) отмечается примерно у 6,5% пациентов [23]. Т. Patel и соавт. сообщили, что у 2,8% из 298 пациентов, получавших антиангиогенные препараты, протеинурия развивалась в первые 6 мес лечения и составляла в среднем 3,8 г/сут [24]. В исследовании III фазы метастатического рака молочной железы, оценивающим комбинированную терапию капецитабином и бевацизумабом, частота протеинурии составила 33,9% против 8,5% у пациентов, получавших только бевацизумаб [25].

Развитие этих побочных эффектов требует редукции доз препаратов, нежелательной задержки в лечении или вовсе его отмены. При развитии протеинурии 2 г/сут лечение приостанавливается до нормализации уровня белка в моче либо дозу снижают на 50% при рецидиве протеинурии [26].

Обсуждаются следующие механизмы развития протеинурии. VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) – ангиогенный фактор, который является ключевым в регуляции всех трех компонентов гломерулярного фильтрационного барьера [27].

Взаимодействие между VEGF, продуцируемым подоцитами, и VEGFR2 в эндотелии необходимо для поддержания целостности гломерулярного фильтрационного барьера. В эксперименте показано, что при введении анти-VEGF-антител или растворимого VEGF-рецептора (sFlt-1) у мышей развивается протеинурия [20]. У женщин с преэклампсией, характеризующейся циркуляцией sFlt-1 плацентарного происхождения, развиваются симптомы, похожие на симптомы при лечении антиангиогенными препаратами [28].

В почке человека наиболее распространенной формой является VEGF-A, который экспрессируется преимущественно подоцитами и частично – тубулярными клетками [11]. Подоциты как фетальные, так и зрелые, дифференци-

рованные остаются основным источником VEGF-A [11]. Рецепторы (VEGFR1 и VEGFR2) экспрессируются на эндотелиальных клетках, что свидетельствует о паракринной регуляции функции эндотелия подоцитами. В то же время небольшой уровень экспрессии VEGFR2 на самих подоцитах также говорит о наличии аутокринной регуляции подоцитов в норме и при повреждении. Рецепторы к VEGF-A (1 и 2-го типа) экспрессируются также эндотелиальными клетками пре- и постгломерулярных сосудов [29].

V. Eremina и соавт. на модели мышей с полным отсутствием VEGF в подоцитах показали, что эти животные погибают от почечной недостаточности в течение 18 ч после рождения. В клубочках этих мышей не формируется фильтрационный барьер вследствие недостаточной выживаемости и дифференциации эндотелиальных клеток. У мышей с гетерозиготным носительством мутации гена VEGF отмечались развитие протеинурии, эндотелиоза и аваскулярных клубочков [30].

Нарушение фосфорилирования нефрина при дефиците VEGF ослабляет связывание нефрина с подоцином, приводит к отщеплению экстрацеллюлярной части молекулы нефрина от мембраны подоцита и разрушению щелевой диафрагмы. Повреждение эндотелия и подоцитов со снижением экспрессии белков щелевой диафрагмы и возникновением протеинурии при дефиците VEGF впервые показано у женщин с преэклампсией [31].

## Нарушение функции почек

Ингибирование VEGFA-VEGFR2 сигнального пути имеет различные эффекты по принципу отрицательной обратной связи. При лечении антиангиогенными препаратами (анти-VEGF-лиганд) VEGFA, вырабатываемый подоцитами, не может связаться с подоцитарным или эндотелиальным VEGFR2 (на схеме X). Это ведет к активации NF- $\kappa$ B в эндотелии и подоцитах, что вызывает увеличение экспрессии CFH и активацию системы комплемента (рис. 2, см. на цветной вклейке).

Нарушения функции почек описаны в литературе даже при несистемном введении антиангиогенных препаратов [32]. Так, Scott и соавт. в своем исследовании описали снижение скорости клубочковой фильтрации у 3 пациентов после интравитреального введения бевацизумаба [33]. I. Georgalas и соавт. представили 2 случая почечной недостаточности после интравитреального введения ранибизумаба (антитела к VEGF-A) и бевацизумаба, которые потребовали проведения гемодиализа [34]. Похожие клинические случаи описали P. Khneizer и соавт. и E. Morale и соавт. [35, 36]. E. Morale и соавт. наблюдали ухудшение почечной функции у пациента с морфологически подтвержденной диабетической нефропатией после интравитреального введения ранибизумаба [36].

## Данные морфологических исследований

Биопсия почки при развитии протеинурии и АГ после применения антиангиогенных препаратов проводится крайне редко, по-видимому, из-за потенциальной обратимости протеинурии после отмены препарата. Наиболее распространенными морфологическими изменениями в ткани почки являются набухание эндотелия и тромботическая микроангиопатия (ТМА), свидетельствующие о преимущественном поражении сосудистого русла почек [37–40].

ТМА характеризуется сочетанием острых тромбозов, отека эндотелиальных клеток с отслойкой от базальной мембраны, утолщением сосудистой стенки с хроническими

изменениями, включающими фиброзную гиперплазию интимы, артерио- и артериолосклероз и организованные тромбы с rekanализацией, что в конечном итоге приводит к фиброзной окклюзии пораженных сосудов и может вызвать ишемическую атрофию коркового слоя почек [41]. Клинически ТМА почек проявляется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, АГ, появлением мочевого синдрома (протеинурии и эритроцитурии) и нарушением функции почек вплоть до острого почечного повреждения. В большинстве случаев у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию, ТМА, по-видимому, ограничивается почечной тканью, однако имеются отдельные клинические наблюдения системной ТМА, в том числе при местном интравитреальном введении антиангиогенных препаратов.

Часто признаки ТМА сочетаются с повреждениями подоцитов и щелевой диафрагмы. Так, при морфологическом исследовании биопсийного материала почек мышей после применения бевацизумаба отмечены разрывы щелевой диафрагмы. При иммуногистохимическом исследовании подтверждено снижение экспрессии нефрина [42]. Y. Shimamura и соавт. опубликовали клинический случай ТМА у пациента с немелкоклеточным раком легкого [43]. Через 1 мес применения бевацизумаба у больного развились АГ и нефротический синдром. Из лабораторных исследований обращали на себя внимание микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и протеинурия нефротического уровня в сочетании с выраженной гематурией. При морфологическом исследовании биоптата почки отмечались два варианта изменений – повреждение эндотелия и подоцитов с отложениями электронно-плотных депозитов в суб-эндотелиальных слоях. При отмене бевацизумаба признаки почечного повреждения регрессировали в течение 6 мес.

T. Fujii и соавт. описали 5 случаев нефротического синдрома после введения 1–2 доз рамуцизумаба [44]. Продолжительность лечения до появления нефротического синдрома составила от 21 до 112 (в среднем 46) дней. Кроме того, у всех пациентов нефротический синдром сочетался с АГ и гематурией [45]. После отмены препарата клиническое улучшение в среднем наступало через 3,6 мес, у 2 пациентов сохранялась протеинурия. Этим пациентам выполнена биопсия почек. При световой микроскопии выявлена картина мембранопротеративного гломерулонефрита [46]. R. Yamada и соавт. описали клинический случай развития ТМА у пациентки на фоне терапии колоректального рака бевацизумабом в течение года, а затем двумя курсами рамуцизумаба. У пациентки развился нефротический синдром с на-

рушением функции почек. При морфологическом исследовании биоптата почки выявлены удвоение контура базальных мембран, фибриновые тромбы в просвете капилляров, мезангиолизис. При иммунофлуоресценции выявлены отложения иммуноглобулина (Ig)M, фибриногена и C1q в мезангии и гломерулярной базальной мембране (ГБМ). Электронная микроскопия показала диффузное набухание эндотелия с облитерацией просвета капилляров. Функции почек, уровень тромбоцитов и альбумина нормализовались через 6 нед перерыва в лечении [47].

Морфологические варианты нефропатии, которые документированы у пациентов, получающих терапию антиангиогенными препаратами, включали острый интерстициальный нефрит [48], очаговый сегментарный гломерулосклероз и ТМА [49]. Встречаются описания фокального сегментарного гломерулосклероза и мембранопротеративного гломерулонефрита [50]. Описаны случаи развития ТМА почек после введения ранибизумаба в стекловидное тело [51] и болезни минимальных изменений после введения бевацизумаба [52]. О развитии болезни минимальных изменений у 4 пациентов после введения бевацизумаба сообщает R. Hanna и соавт. [53]. Учитывая возможные несоответствия клинической картины – минимальных клинических проявлений и тяжелой почечной патологии, выявленной при биопсии, можно предположить, что проведение биопсии почки целесообразно даже у больных со стертыми клиническими проявлениями.

## Заключение

Нефротоксичность антиангиогенных препаратов в большинстве случаев проявляется развитием тяжелой АГ, протеинурией и нарушением функции почек, реже развивается нефротический синдром. Среди больных с выраженными клиническими проявлениями (высокой гипертензией, протеинурией или нефротическим синдромом) наиболее частыми морфологическими вариантами являются ТМА, однако встречаются описания фокально-сегментарного гломерулосклероза, нефрита с полулуниями, мембранозной нефропатии, болезни минимальных изменений и интерстициального нефрита. Учитывая возможность несоответствия клинической картины и тяжести морфологических изменений в ткани почки у больных, получающих антиангиогенные препараты, желательно проведение биопсии почки, особенно если результаты могут повлиять на тактику дальнейшего лечения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

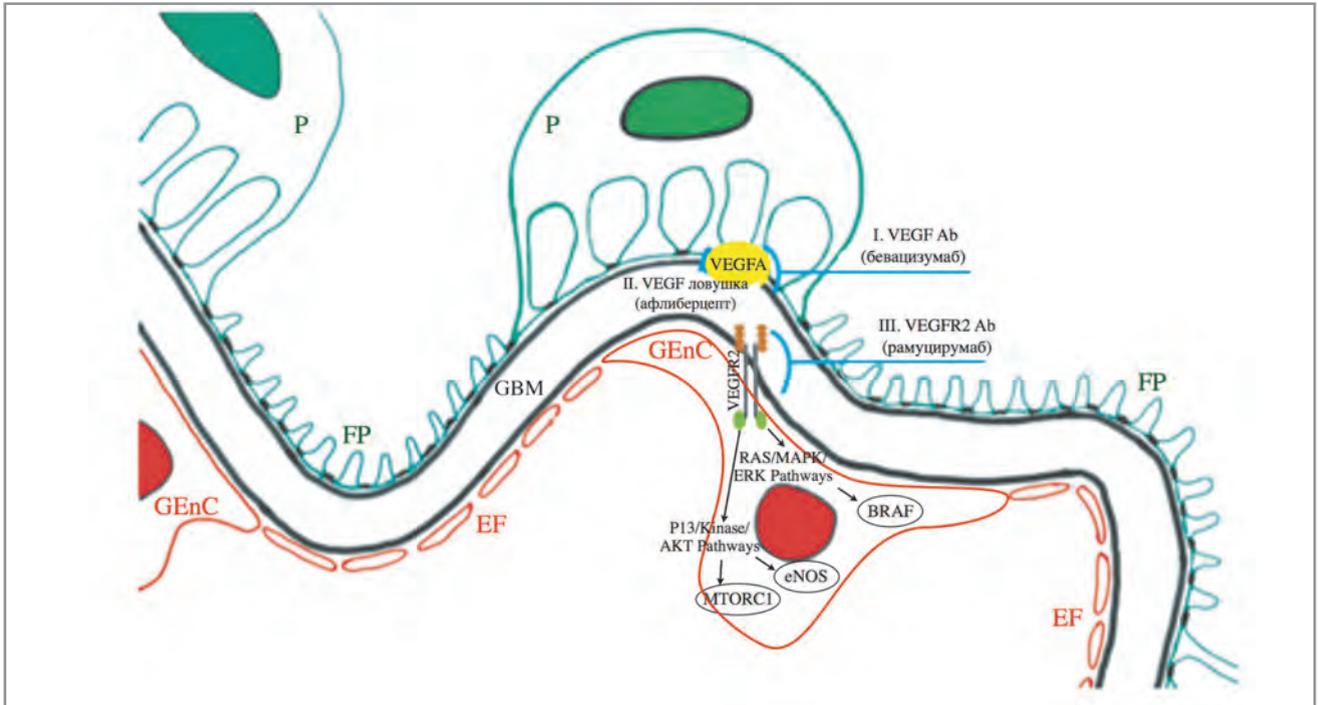
1. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;4:4-11 [Svetozarskiy N, Artifeksova A, Svetozarskiy S. Vascular endothelial growth factor: biological features and practical significance (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;4:4-11 (In Russ.)].
2. Eremina V, Jefferson J, Kowalewska J. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1129-36. doi: 10.1056/NEJMoa0707330
3. Niu G, Chen X. Vascular Endothelial Growth Factor as an Anti-angiogenic Target for Cancer Therapy. *Cur Drug Targets*. 2010;11(8):1000-17. doi: 10.2174/138945010791591395
4. Мещеряков А.А. Антиангиогенная терапия диссеминированного колоректального рака. *Современная онкология*. 2003;15(3):12-5 [Meshcheryakov A. Antiangiogenic therapy of disseminated colorectal cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2003;15(3):12-5 (in Russ.)].
5. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(3):143-50 [Tryakin A. Target therapy of colorectal, gastric and pancreatic cancers. *Practical oncology*. 2010;11(3):143-50 (In Russ.)].
6. 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
7. 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-e470. doi: 10.1016/j.clcc.2018.03.002
8. Tabernero J, Takayuki Y, Cohn A. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:e262. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127
  9. Toriu A, 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
  10. 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
  11. 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
  12. 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
  13. 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
  14. 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
  15. Azad N, Posadas E, Kwitkowski V, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and anti-tumor activity. *J Clin Oncol*. 2008;26:3709-14. doi: 10.1200/JCO.2007.10.8332
  16. 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
  17. Gupta S, Parsa V, Heilbrun L, et al. Safety and efficacy of molecularly targeted agents in patients with metastatic kidney cancer with renal dysfunction. *Anticancer Drugs*. 2011;22:794-800. doi: 10.1097/CAD.0b013e328346af0d
  18. Miura S, Fujino M, Matsuo Y, et al. Nifedipine-induced vascular endothelial growth factor secretion from coronary smooth muscle cells promotes endothelial tube formation via the kinase insert domain-containing receptor/fetal liver kinase-1/NO pathway. *Hypertens Res*. 2005;28:147-53. doi: 10.1291/hyres.28.147
  19. Dirix LY, Maes H, Sweldens C. Treatment of arterial hypertension (AHT) associated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol*. 2007;18:1121-2. doi: 10.1093/annonc/mdm205
  20. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem*. 2003;278:12605-8. doi: 10.1074/jbc.C300012200
  21. Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111(5):707-16. doi: 10.1172/JCI17423
  22. Zhu X, Wu S, Dahut W, Parikh C. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:186-93. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.11.039
  23. Yang J, Haworth L, Sherry R, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:427-34. doi: 10.1056/NEJMoa021491
  24. Patel T, Morgan J, Demetri G, et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:282-4. doi: 10.1093/jnci/djm311
  25. Miller K, Chap L, Holmes F, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:792-9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.098
  26. Мещеряков А.А. Лечение и профилактика побочных эффектов антиангиогенной терапии у больных метастатическим колоректальным раком. *Рос. онкологический журн*. 2017;22(3):164-8 [Mesheryakov A. Treatment and prophylaxis of adverse events of antiangiogenic therapy in patients with colorectal cancer. *Russian oncological journal*. 2017;22(3):164-8 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-3-164-168
  27. 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 Physiology*. 2007;106(2):32-7. doi: 10.1159/000101798
  28. Maynard S, Min J, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(5):649-58. doi: 10.1172/JCI17189
  29. Abrahamson D. Glomerulogenesis in the developing kidney. *Semin Nephrol*. 1991;4(11):375-89.
  30. Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111(5):707-16. doi: 10.1172/JCI17423
  31. 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
  32. Hanna R, 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
  33. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, 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
  34. 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? *Cur Drug Safety*. 2014;9:156. doi: 10.2174/1574886309666140211113635
  35. Khneizer P, Gebran T, Al-Taeem 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
  36. Morale E, Moliz C, Gutierrez E. Renal damage associated to intravitreal administration of ranibizumab. *Nefrología (English Edition)*. 2017;37(6):653-5. doi: 10.1016/j.nefro.2017.10.007
  37. Eremina V, Quaggin S. Biology of anti-angiogenic therapy-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Nephrol*. 2010;30:582-90. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.006
  38. 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
  39. 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
  40. 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
  41. 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
  42. Vicky B, Katarina M, David K. Thrombotic Microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300-17. doi: 10.2215/CJN.00620117
  43. Shimamura Y, Maeda T, Takizawa H. Bevacizumab-induced thrombotic microangiopathy and nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23:142-3. doi: 10.1007/s10157-018-1596-9
  44. 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
  45. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009;20:807-15. doi: 10.1093/annonc/mdn713

46. Pfister F, Amann K, Daniel C, et al. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy. *Histopathology*. 2018;73(6):990-1001. doi: 10.1111/his.13716
47. Yamada R, Okawa T, Matsuo K, et al. Renal-limited thrombotic microangiopathy after switching from bevacizumab to ramucirumab: a case report. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):14. doi: 10.1186/s12882-018-1194-9
48. Khurana A. Allergic interstitial nephritis possibly related to sunitinib use. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5:341-4. doi: 10.1186/s12882-018-1194-9
49. Nasr S, Snyder R, Bhagat G, Markowitz G. Chronic lymphocytic leukemia and cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2007;71:93. doi: 10.1038/sj.ki.5001891
50. Costero O, Picazo M, Zamora P, et al. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1001-3. doi: 10.1093/ndt/gfp666
51. Pellé G, Shweke N, Duong Van Huyen J, et al. Systemic and Kidney Toxicity of Intraocular Administration of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):756-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.030
52. Valdivia M, Mendoza M, Toro Prieto T, et al. Relapse of minimal change disease nephrotic syndrome after administering intravitreal bevacizumab. *Nefrologia (English Edition)*. 2014;34(3):373-424. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Mar.12388
53. Hanna R, Lopez E, Wilson J, et al. Minimal change disease onset observed after bevacizumab administration. *Clin Kidney J*. 2016;9(2):239-44. doi: 10.1093/ckj/sfv139

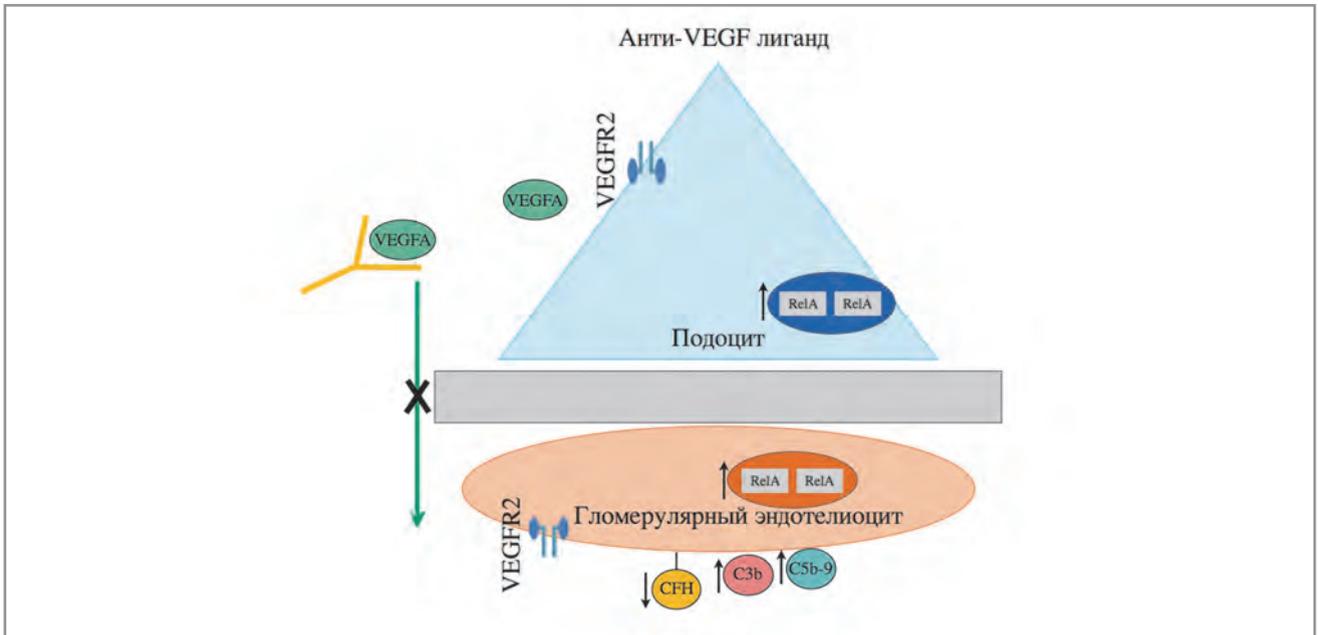
Поступила 17.03.2020

**К статье К.С. Гречухиной и соавт. «Нефротоксичность, индуцированная антиангиогенными противоопухолевыми препаратами» (с. 93)**



**Рис. 1. Сигнальный путь VEGF-A-VEGFR2 и фармакологическая блокада.** VEGF-A вырабатывается подоцитами и связывается с VEGFR2 на клетках эндотелия в клубочке. Бевацизумаб ингибирует VEGF-A и ангиогенез через взаимодействие IgG и всех изоформ VEGF-A (I). Афлиберцепт – рекомбинант из белка, ответственного за связывание VEGFR1 и VEGFR2, соединенного с IgG1 [Fc] (II). Рамуцирумаб – IgG1, специфически связывающий VEGFR2 через экстрацеллюлярный домен (III) [45].

*Примечание.* Аб – антитело; EF – фенестры между эндотелиоцитами; FP – ножковые отростки; GBM – базальная мембрана клубочков/гломерулярная базальная мембрана; GEnC – эндотелиоцит клубочков; P – подоцит.



**Рис. 2. Ингибирование VEGFA-VEGFR2 сигнального пути.**