

Поражение почек, ассоциированное с противоопухолевой терапией: фокус на нежелательные явления современных иммуноонкологических препаратов

Е.С. Камышова✉, И.Н. Бобкова, М.И. Секачева

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

Аннотация

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), в том числе антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4), рецептор запрограммированной гибели 1 (programmed death 1 – PD-1) и его лиганд 1 (PD-ligand-1 – PD-L1), представляют собой иммуноонкологические препараты нового поколения, которые к настоящему времени продемонстрировали эффективность при ряде злокачественных новообразований. Механизм действия ингибиторов ИКТ заключается в потенцировании иммунного ответа за счет устранения тормозящего влияния опухолевых клеток на активацию Т-лимфоцитов. Однако чрезмерная активация иммунной системы может стать причиной развития особого класса иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) со стороны ряда органов и систем, в том числе почек. Несмотря на то, что иммуноопосредованное поражение почек на фоне терапии ингибиторами ИКТ развивается относительно редко, оно может быть серьезным и определять прогноз пациента, что обуславливает необходимость ранней диагностики и своевременного начала лечения. В связи с этим приобретает особую актуальность информированность о проявлениях иоНЯ со стороны почек на фоне иммунотерапии не только онкологов и нефрологов, но и врачей других специальностей. В настоящем обзоре описаны основные варианты иммуноопосредованного поражения почек, обусловленного терапией ингибиторами ИКТ, обсуждены возможные предикторы и механизмы их развития, рассмотрены общие принципы диагностики и ведения пациентов с учетом степени тяжести иоНЯ.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4, рецептор запрограммированной гибели 1, лиганд рецептора запрограммированной гибели 1, иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны почек

Для цитирования: Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Секачева М.И. Поражение почек, ассоциированное с противоопухолевой терапией: фокус на нежелательные явления современных иммуноонкологических препаратов. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 649–660. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200860

EDITORIAL ARTICLE

Kidney injury associated with antitumor therapy: focus on the adverse events of modern immuno-oncological drugs

Elena S. Kamyshova✉, Irina N. Bobkova, Marina I. Sekacheva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Immune checkpoint inhibitors (ICIs), including cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed death protein 1 (PD-1) or its ligand (PD-L1), are a new generation of immuno-oncological drugs that to date have demonstrated efficacy in a number of malignancies. The mechanism of ICT inhibitors action consist in the potentiation of the immune response by eliminating the tumor cells inhibitory effect on the T-lymphocytes activation. However, excessive immune system activation can cause the development of a special class of immune-related adverse events (irAEs) involved a wide variety of organs and systems, including the kidneys. Despite the fact that immuno-mediated kidney injury caused by ICI therapy develops quite rarely, it can be serious and determine the patient's prognosis, which necessitates early diagnosis and timely start of treatment. In this regard, awareness of the manifestations of ICI-associated renal irAEs is particularly relevant not only for oncologists and for nephrologists, but for doctors of other specialties. In this review, we elucidated the main variants of immuno-mediated kidney injury caused by ICI therapy, discussed possible predictors and mechanisms of their development, and considers the general principles of diagnosis and management of patients according to the severity of irAEs.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, programmed death protein 1, programmed cell death 1 ligand 1, renal immune-related adverse events

For citation: Kamyshova ES, Bobkova IN, Sekacheva MI. Kidney injury associated with antitumor therapy: focus on the adverse events of modern immuno-oncological drugs. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021; 93 (6): 649–660. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.200860

По мере увеличения заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые противоопухолевые препараты, которые более специфично воздействуют на злокачественные клетки и более эффективны по сравнению с препаратами прошлых поколений.

Установление роли иммунных контрольных точек (ИКТ) в регуляции противоопухолевой активности Т-лимфоцитов и создание моноклональных антител, селективно блокирующих ИКТ, обусловили новый подход к иммунотерапии опухолей,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Камышова Елена Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)344-48-38; e-mail: kamyshova-es@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

✉ **Elena S. Kamyshova**. E-mail: kamyshova-es@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Irina N. Bobkova. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Секачева Марина Игоревна – д-р мед. наук, дир. Института персонализированной онкологии. ORCID: 0000-0003-0015-7094

Marina I. Sekacheva. ORCID: 0000-0003-0015-7094

благодаря которому значительно улучшился прогноз для многих онкологических пациентов [1]. Однако уникальный механизм действия этих препаратов предполагает и особый профиль нежелательных явлений (НЯ). Ингибиторы ИКТ устраняют тормозящие эффекты опухолевых клеток на активацию Т-лимфоцитов, потенцируя таким образом противоопухолевый иммунный ответ. В то же время избыточная активация иммунной системы может привести к развитию особого класса НЯ – иммуноопосредованных НЯ (иоНЯ), которые возникают в результате аутоиммунного поражения различных тканей и органов и часто ограничивают дальнейшие возможности терапии.

В настоящем обзоре представлены основные иоНЯ со стороны почек, ассоциированные с терапией ингибиторами ИКТ, обсуждены возможные предикторы и механизмы их развития, рассмотрены общие принципы диагностики и ведения пациентов с учетом степени тяжести иоНЯ.

Механизмы противоопухолевого действия ингибиторов ИКТ

Онкогенез сопровождается накоплением в опухолевой ткани большого числа соматических мутаций с последующей экспрессией неоантигенов – антигенов, обнаруживаемых в ткани опухоли и отсутствующих в нормальных тканях [2]. Данные неоантигены, презентруемые опухолевыми клетками на своей поверхности в составе главного комплекса гистосовместимости [2], распознаются антигенпрезентирующими клетками, которые затем представляют их Т-лимфоцитам в периферических лимфоидных органах. В результате цитотоксические Т-лимфоциты активируются, мигрируют в опухолевую ткань, инфильтрируя ее, распознают злокачественные клетки и уничтожают их [3]. Для индукции цитотоксического Т-клеточного ответа необходимо два сигнала: первым является связывание Т-клеточного рецептора с главным комплексом гистосовместимости. Второй сигнал обеспечивается взаимодействием расположенного на Т-лимфоцитах рецептора CD28 с костимулирующими молекулами семейства B7 (CD80 и CD86), экспрессирующимися антигенпрезентирующими клетками [4, 5]. В то же время для предупреждения избыточного провоспалительного ответа Т-лимфоциты экспрессируют ингибирующие рецепторы, связывание с которыми тормозит Т-клеточный ответ, обеспечивая толерантность к собственным антигенам [6]. Эти рецепторы получили название ИКТ. Среди них наиболее изучены антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4), рецептор запрограммированной гибели 1 (programmed death 1 – PD-1) и его лиганд 1 (PD-ligand-1, PD-L1) [7, 8]. CTLA-4 относится к тому же семейству, что и CD28, и регулирует активацию Т-клеток в лимфатических узлах. При активации Т-клеточного рецептора CTLA-4 перемещается на поверхность клетки и конкурирует с рецептором CD28 за его лиганды (молекулы CD80 или CD86), но с гораздо более высокой аффинностью, приводя к инактивации Т-лимфоцитов [9]. Рецептор PD-1 представляет собой коингибирующую молекулу, которая экспрессируется на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов, НК-клетках. Связываясь со своими лигандами (PDL-1 и PDL-2), PD-1 снижает эффекторную активность иммунных клеток в периферических тканях, предотвращая развитие аутоиммунных реакций. Таким образом, активация Т-лимфоцитов – результат сбалансированного влияния костимулирующих и коингибирующих рецепторов/молекул.

В процессе роста опухоли и формирования уникального микроокружения злокачественные клетки способны

изменять свой фенотип, модифицируя и снижая экспрессию поверхностных опухолевых антигенов, что позволяет им избежать распознавания и уничтожения Т-лимфоцитами [10]. Более того, оказалось, что они могут повышать экспрессию на своей поверхности молекул ИКТ, инактивируя таким образом Т-лимфоциты и уклоняясь от иммунного надзора [11].

Ингибиторы ИКТ представляют собой моноклональные антитела, селективно блокирующие ИКТ. Это препараты нового поколения, которые характеризуются принципиально иным по сравнению со стандартной иммунотерапией механизмом действия. Они не стимулируют иммунный ответ, а, модулируя формирование второго сигнала, необходимого для активации Т-лимфоцитов, устраняют факторы, которые препятствуют его развитию [12]. Так, антитела к CTLA-4 блокируют связывание этого антигена с лигандами, устраняя ингибиторное влияние на Т-клетки. Аналогично, анти-PD-1-антитела и анти-PD-L1-антитела, взаимодействуя с соответствующими лигандами, «демаскируют» опухолевые клетки, позволяя цитотоксическим Т-лимфоцитам распознавать и уничтожать их.

К настоящему времени в нашей стране зарегистрированы к применению 6 препаратов, блокирующих ИКТ:

- 1) ингибитор CTLA-4 – ипилиумаб (Ервой®);
- 2) ингибиторы PD-1 – ниволумаб (Опдиво®) и пембролизумаб (Китруда®);
- 3) ингибиторы PD-L1 – атезолизумаб (Тецентрик®), авелумаб (Бавенсио®) и дурвалумаб (Имфинзи®).

Кроме того, проводятся клинические исследования ингибиторов ИКТ нового поколения, мишенями которых являются другие молекулы: ген активации лимфоцитов 3 (lymphocyte activation gene-3 – LAG-3), Т-клеточный иммуноглобулин и домен 3 муцина (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 – TIM-3) и т.д. [13, 14]. В связи с этим можно предположить, что по мере внедрения в клиническую практику новых препаратов и увеличения числа пациентов, получающих иммунотерапию, потенциально возрастет и число иоНЯ. Следовательно, о побочных эффектах иммуноонкологической терапии, методах их диагностики и лечения должны быть информированы не только онкологи, но и врачи других специальностей. Это обеспечит своевременное выявление и лечение иоНЯ, которые могут не только стать причиной отмены иммунотерапии, но и представлять угрозу для жизни пациента.

Иммуноопосредованное поражение почек на фоне применения ингибиторов ИКТ

Частота развития иоНЯ у пациентов, получающих лечение ингибиторами ИКТ, варьирует от 15 до 90% и зависит от типа препарата [15, 16]. Как правило, ингибиторы PD-1 характеризуются лучшей переносимостью и меньшей частотой иоНЯ по сравнению с ингибиторами CTLA-4 [1, 11, 17, 18]. Тяжелые проявления токсичности (иоНЯ 3–4-й степени тяжести) наблюдаются приблизительно у 20% больных и чаще ассоциированы с комбинированным применением блокаторов CTLA-4 и PD-1 [15, 19]. Иммуноопосредованные побочные эффекты обычно развиваются через несколько недель или месяцев от начала лечения, но могут возникать в любое время с момента назначения ингибиторов ИКТ (в том числе и после завершения терапии) [16]. Потенциально могут поражаться любые органы и ткани, однако чаще всего наблюдаются иоНЯ со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы [15].

Со стороны почек побочные эффекты ингибиторов ИКТ встречаются относительно редко [15, 20–25], но именно они, будучи серьезными и/или жизнеугрожающими, могут определять ближайший прогноз пациента. В **табл. 1** представ-

Таблица 1. Степень тяжести основных иоНЯ со стороны почек*
Table 1. A grading (severity) scale for main renal immune-related adverse events*

иоНЯ	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
ОПП	Повышение сКр на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или в 1,5–2 раза от исходного значения	Повышение сКр в 2–3 раза от исходного значения	Повышение сКр в 3 раза от исходного значения или >4 мг/дл; показана госпитализация	Жизнеугрожающее осложнение, показан диализ
Повышение сКр	>ВГН – 1,5×ВГН	1,5×ВГН – 3×ВГН	3×ВГН – 6×ВГН	>10×ВГН
ПУ	ПУ 1+; ОБ в моче <1 г/сут	Взрослые: ПУ 2+ и 3+; ОБ в моче от 1 до <3,5 г/сут Дети: отношение ОБ/Кр в моче 0,5–1,9	Взрослые: ОБ в моче >3,5 г/сут; ПУ 4+ Дети: отношение ОБ/Кр моче >1,9	–
Нефротический синдром	–	–	Не представляет непосредственную угрозу для жизни; показана госпитализация или продление текущей госпитализации; ограничение способности к самообслуживанию	Жизнеугрожающее осложнение; показано неотложное вмешательство
ГУ	Бессимптомная; наблюдение; вмешательство не показано	Сопровождается симптомами; показана установка мочевого катетера или промывание мочевого пузыря; ограничение повседневной жизнедеятельности	Макрогематурия; показано переливание компонентов крови, внутривенные инфузии лекарственных препаратов или госпитализация; показано плановое инвазивное вмешательство; ограничение способности к самообслуживанию	Жизнеугрожающее осложнение; показано неотложное инвазивное вмешательство
Хроническая болезнь почек	рСКФ или КлКр <НГН 60 мл/мин/1,73 м ² или наличие ПУ 2+; отношение белок/Кр в моче >0,5	рСКФ или КлКр 59–30 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ или КлКр 29–15 мл/мин/1,73 м ²	рСКФ или КлКр <15 мл/мин/1,73 м ² ; показан диализ или трансплантация почки

Примечание. КлКр – клиренс Кр; НГН – нижняя граница нормы; ОБ – общий белок; рСКФ – расчетная СКФ; *приведено с изменениями [26, 102].

лены основные иоНЯ со стороны почек и критерии оценки их степени тяжести согласно Общим терминологическим критериям НЯ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE, версия 5.0) [26].

По данным литературы, наиболее частым иоНЯ со стороны почек, ассоциированным с применением ингибиторов ИКТ, является острое повреждение почек (ОПП) [21, 24, 25, 27–29], поэтому указанная во многих работах частота иоНЯ фактически представляет собой частоту ОПП. В самых ранних исследованиях иоНЯ со стороны почек регистрировали приблизительно у 2% больных, получавших монотерапию ингибиторами ИКТ [21, 27, 28]. Так, в обобщенном анализе результатов рандомизированных клинических исследований II и III фазы, включавшем 3695 пациентов, получивших терапию ингибиторами ИКТ, ОПП выявлено в 2,2% случаев (из них доля ОПП 3–4-й степени тяжести составила 0,6%) [21]. Аналогичная частота ОПП наблюдалась в работах Н. Seethapathy и соавт.

[27] и S. Manohar и соавт. [28] (2,2 и 3% соответственно). Однако к настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие, что фактическая частота ОПП может быть выше, достигая 9,9–29% [30, 31].

Риск возникновения иммуопосредованного поражения почек также зависит от применяемого препарата и режима терапии. Например, в исследовании F. Cortazar и соавт. [21] частота ОПП на фоне монотерапии ипилимумабом, ниволумабом или пембролизумабом составила 2,0, 1,9 и 1,4% соответственно и статистически значимо увеличилась на фоне комбинированного применения ипилимумаба и ниволумаба (4,9%). Аналогичная картина наблюдалась в отношении частоты развития ОПП 3–4-й степени тяжести: 0,9, 0,3 и 0% на фоне монотерапии ипилимумабом, ниволумабом или пембролизумабом соответственно по сравнению с 1,7% у пациентов, одновременно получавших ипилимумаб и ниволумаб [21]. В фармакоэпидемиологическом пострегистрационном исследовании ОПП при применении ингибиторов ИКТ,

включавшем 1444 пациента, наибольшее число сообщений о иоНЯ связано с ниволумабом (33,24%) и комбинированной терапией ниволумабом и ипилимумабом (23,55%) [32]. В то же время по данным анализа диспропорциональности наиболее сильная ассоциация с развитием иоНЯ выявлена для атезолизумаба [32]. Ранее высказанное предположение о том, что более высокие дозы и более частое введение препаратов могут способствовать повышению риска развития иоНЯ, в отношении ингибиторов PD-1 не подтвердилось. По данным метарегионального анализа, дозы ниволумаба и пембролизумаба не оказывали статистически значимого влияния на частоту развития ОПП [28].

Период времени с момента начала терапии ингибиторами ИКТ до развития иоНЯ со стороны почек широко варьирует. Описано развитие ОПП после введения первой дозы препарата [33, 34], но в большинстве случаев поражение почек развивается через несколько недель или месяцев после начала терапии [24, 25, 28, 29, 32, 35]. R. Wanchoo и соавт. [30] отметили тенденцию к более раннему развитию «почечных» иоНЯ у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4: в течение первых 3 мес терапии по сравнению с 3–12 мес на фоне ингибиторов PD-1/PD-L1. Сходные результаты получены при анализе пострегистрационного применения ингибиторов ИКТ [32]. Медиана (межквартильный размах) времени до выявления иоНЯ со стороны почек для ипилимумаба (ингибитор CTLA-4) составила 38 дней [26,75; 60], пембролизумаба – 40 [10; 86], ниволумаба – 51 [14; 139], атезолизумаба – 63 [20,5; 167,5] и дурвалумаба – 66 [11; 146,5] ($p=0,038$). В то же время у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба и монотерапию ниволумабом, медианы времени до развития иоНЯ не различались, как и у лиц, получавших пембролизумаб и ипилимумаб и монотерапию пембролизумабом [32].

Таким образом, поскольку в подавляющем большинстве исследований основным проявлением иммуноопосредованного повреждения почек являлось снижение функции почек, то при анализе частоты иоНЯ следует учитывать, что некоторые авторы используют термин *acute kidney injury* (ОПП) для обозначения состояния, которое не всегда соответствует содержанию понятия ОПП, определяемого согласно рекомендациям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcome – KDIGO). В первую очередь это касается временных интервалов. Так, по определению KDIGO, ОПП диагностируют при повышении уровня креатинина (Кр) в сыворотке крови на 0,3 мг/дл и более (26,5 мкмоль/л и выше) в течение 48 ч, или в 1,5 раза и более от исходного значения (если известно или предполагается, что это произошло в течение 7 сут), или при снижении объема мочи ниже 0,5 мл/кг в час в течение 6 ч [36]. Тем не менее в некоторых исследованиях или описаниях случаев нарастание уровня Кр оценивалось за более продолжительное время или сроки повышения Кр не указаны/неизвестны. Например, ОПП, согласно STCAE, определяется как «состояние, характеризующееся острым снижением функции почек (в течение 2 нед)» [26], что по срокам также выходит за рамки определения ОПП, предложенного KDIGO. В этом случае повреждение почек скорее следует расценивать как острую болезнь почек [36, 37]. Необходимо также учитывать, что у онкологических пациентов в силу разных причин может быть снижена мышечная масса, соответственно, исходные уровни сывороточного Кр (сКр) будут ниже и даже при выраженном нарушении функции почек могут оставаться в пределах нормальных значений. В такой ситуации критерий нефротоксичности «повышение Кр», сравнивающий изменение уровней этого показателя с верхней границей нормы (ВГН),

будет неприменим [38]. Кроме того, необходимо исключить другие причины ОПП, в том числе вклад предшествовавшей или сопутствующей терапии (комбинированные режимы с химиотерапией или таргетными препаратами, применение нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП, ингибиторов протонной помпы – ИПП, антибиотиков и т.п.), которая может оказывать нефротоксическое действие, вызывая ОПП, которое трудно дифференцировать от ОПП, развившегося в результате применения ингибиторов ИКТ.

Другие проявления поражения почек, такие как лейкоцитурия – ЛУ (как правило, асептическая), протеинурия (ПУ) и гематурия (ГУ), у большинства пациентов сочетаются с изменением уровня Кр, поэтому их частоту отдельно не оценивали. Тем не менее к настоящему времени описаны единичные случаи возникновения ПУ/нефротического синдрома без нарушения функции почек у пациентов, получающих ингибиторы ИКТ [39]. Аналогично, опубликовано несколько сообщений о развитии дистального почечного канальцевого ацидоза как в сочетании с ОПП, так и у пациентов с сохранной функцией почек [40–42].

Морфологические изменения, выявляемые у пациентов с иммуноопосредованным поражением почек, затрагивают все почечные структуры (клубочки, интерстиций, каналцы, сосуды); **табл. 2** [21, 24, 29, 34, 35, 39, 43–74]. Однако наиболее частым вариантом поражения почек на фоне терапии ингибиторами ИКТ является острый интерстициальный/тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН). В первых опубликованных работах диагноз ОТИН морфологически подтвержден у 87,5–92,3% пациентов с ОПП [24, 21, 43, 48, 74]. В 2019 г. M. Perazella и соавт. [75] проанализировали основные клинико-лабораторные характеристики 47 пациентов, включенных в 4 наиболее крупных серии случаев (более 5 человек) [21, 24, 48, 64]. Преобладающим морфологическим вариантом стал ОТИН ($n=27$); в 9 случаях ОТИН сочетался с гломерулярной патологией, у 6 пациентов наблюдалось острое повреждение канальцев/острый канальцевый некроз, у 2 – болезнь минимальных изменений (БМИ) и 1 пациента – тромботическая микроангиопатия (ТМА). ОПП наблюдалось у 46 лиц, ПУ в большинстве случаев отсутствовала или являлась следовой ($n=22$), у 5 пациентов ОПП сочеталось с нефротическим синдромом, ЛУ и/или ГУ присутствовали у 34 человек. Внепочечные иоНЯ выявлялись у 19 больных, наиболее часто со стороны эндокринной системы ($n=12$) и желудочно-кишечного тракта ($n=5$) [75].

Годом позже F. Cortazar и соавт. [29] опубликовали результаты самого крупного на сегодняшний день многоцентрового исследования, которое включало 138 пациентов с ОПП, ассоциированным с терапией ингибиторами ИКТ, и контрольную группу пациентов с сохранной функцией почек ($n=276$). ОПП 2 и 3-й степени наблюдалось у 43 и 57% пациентов соответственно; 9% пациентов нуждались в заместительной почечной терапии. Отношение белок/Кр в моче составляло 0,3 г/г и более в 71% случаев, примерно у 1/2 пациентов при исследовании с помощью тест-полосок определялась ЛУ. У большинства пациентов (79%) эозинофилия отсутствовала. Частота морфологически верифицированного ОТИН составила 93% (у 56 из 60 пациентов, которым выполнена нефробиопсия); у оставшихся 4 пациентов выявлены БМИ в сочетании с ОТИН, АНЦА-негативный малоиммунный гломерулонефрит (ГН) с полулуниями и С3-нефропатия [29].

Таким образом, несмотря на явную ассоциацию ингибиторов ИКТ с тубулоинтерстициальными изменениями, у части пациентов также наблюдается гломерулярное поражение, которое крайне разнообразно и включает пролиферативные формы ГН, подоцитопатии, а также

Таблица 2. Ингибиторы ИКТ и ассоциированные с их применением морфологические варианты повреждения почек**Tabl 2. Immune checkpoint inhibitors and associated morphological variants of kidney injury**

Препарат	Морфологический вариант
	<i>Ингибиторы CTLA-4</i>
Ипилимумаб	ОТИН [21] Гранулематозный ОТИН [43, 44] Острое повреждение канальцев [35] Васкулит с гранулематозом [45] Волчаночный нефрит [46] ТМА [21] БМИ [39] БМИ+ОТИН [47]
Тремелимумаб	Малоиммунный ГН+ОТИН [24]
	<i>Ингибиторы PD-1</i>
Ниволумаб	ОТИН [21, 24, 34, 48–57] Гранулематозный ОТИН [35, 58] Острое повреждение канальцев [56] Имуноглобулин А-нефропатия [59, 60] Имуноглобулин А-нефропатия с полулуниями + острое повреждение канальцев [61] Малоиммунный ГН/локально-почечный васкулит [29] Малоиммунный ГН+ОТИН [24] Локально-почечный васкулит [62] Локально-почечный васкулит + ОТИН [62] Локально-почечный васкулит + гранулематозный ОТИН [62] Мембранозная нефропатия + ОТИН [24] ФСГС [24, 63]
Пембролизумаб	ОТИН [21, 24, 35, 48, 49, 56, 64–66] Острое повреждение канальцев [56, 64] Имуноглобулин А-нефропатия + ОТИН [24, 67] Малоиммунный ГН/локально-почечный васкулит [62] С3-нефропатия + гранулематозный ОТИН [24] БМИ [33, 64, 70] БМИ + острое повреждение канальцев [39, 64] АА-амилоидоз [24]
	<i>Ингибиторы PD-L1</i>
	<i>Атезолизумаб</i>
Комбинированная терапия Ипилимумаб + ниволумаб	ОТИН [24] ОТИН [56, 71, 72] Гранулематозный ОТИН [21, 73] Острое повреждение канальцев [56] Имуноглобулин А-нефропатия + ОТИН [24] Гранулематозный некротизирующий васкулит [24] Малоиммунный ГН/локально-почечный васкулит [24, 73] Анти-БМК-нефрит [74]
Ипилимумаб + пембролизумаб	ОТИН [56]

Примечание. БМК – базальная мембрана клубочков.

ТМА и АА-амилоидоз (см. табл. 2). В 2020 г. опубликован первый систематический обзор и метаанализ, обобщивший практически все описанные на тот момент случаи ($n=45$) морфологически подтвержденных гломерулярных заболеваний, развившихся на фоне терапии ингибиторами ИКТ [76]. Большинство пациентов получали ингибиторы PD-1/PD-L1; медиана времени с начала терапии ингибиторами ИКТ до развития иоНЯ составила 93 дня (межквартильный размах 44; 212). Наиболее частыми вариантами явились малоиммунный ГН/локально-почечный васкулит (26,7%), БМИ (20%) и С3-нефропатия (11%); другие формы включали АА-амилоидоз (8,9%), иммуноглобулин А-нефропатию (8,9%), ГН, обусловленный антителами к гломерулярной базальной мембране (анти-БМК-нефрит; 6,7%), фокально-сегментарный гломерулосклероз – ФСГС (4,4%), иммунокомплексный ГН (4,4%), ТМА (4,4%), волчаночноподобный нефрит (2,2%) и мембранозную нефропатию (2,2%). Обращало на себя внимание частое сочетание гломерулярных изменений с ОТИН (у 40,5% пациентов), что, по-видимому, вносило вклад в высокую частоту ОПП. Так, несмотря на исходно сохранную в целом по группе функцию почек (медиана сКр 0,95 мг/дл), у большинства пациентов развилось ОПП II–III стадии (из них 10 пациентам потребовалась заместительная почечная терапия), причем нарушение функции почек наблюдалось практически при всех морфологических вариантах, в том числе почти у 1/2 пациентов с подоцитопатиями (БМИ и ФСГС).

Эти наблюдения подчеркивают гетерогенность гистологических изменений, развивающихся на фоне терапии ингибиторами ИКТ, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики ОПП на фоне иммунотерапии.

Механизмы развития иоНЯ со стороны почек

Механизмы нарушения структуры и функции почек в результате применения ингибиторов ИКТ изучены недостаточно. Предполагается, что ингибирование CTLA-4 и PD-1 приводит к «перепрограммированию» иммунной системы и потере толерантности с образованием аутоантител к эндогенным антигенам, представленным на эпителиальных клетках канальцев, мезангиоцитах и подоцитах [77–79]. В пользу этой гипотезы свидетельствуют как экспериментальные данные (развитие волчаночноподобного ГН и деструктивного артрита у мышей, «нокаутированных» по гену PD-1 [80]), так и отдельные клинические наблюдения (появление антител к двуспиральной ДНК и антиядерных антител в сочетании с поражением почек, сходным с волчаночным нефритом, на фоне терапии ипилимумабом [81, 82]).

К настоящему времени наиболее изучен патогенез ОТИН, обусловленного ингибиторами PD-1/PD-L. Показано, что клетки эпителия почечных канальцев постоянно экспрессируют молекулы МНС класса II и способны презентировать пептидные антигены CD4+ Т-лимфоцитам [83] и таким образом активировать их. Сигналы PD1/PD-L1 способствуют поддержанию периферической иммунной толерантности Т-лимфоцитов [84], в частности клетки почечных канальцев экспрессируют PD-L1, который защищает их от иммунопосредованного повреждения [85]. Следовательно, блокада PD-1/CTLA-4 приводит к потере периферической толерантности аутореактивных Т-лимфоцитов [86], миграции и активации эффекторных Т-лимфоцитов в ткани почек с последующим привлечением других иммунных клеток, высвобождением провоспалительных цитокинов и

выработкой аутоантител, непосредственно повреждающих почки [86, 87].

Еще одним возможным механизмом развития ОТИН, ассоциированного с ингибиторами ИКТ, является гаптенизация – процесс, при котором низкомолекулярные лекарственные препараты связываются, например, с канальцевыми антигенами, образуя гаптен-антигенные комплексы, которые способны индуцировать опосредованный Т- и В-лимфоцитами иммунный ответ [88], причем утрата периферической толерантности на фоне терапии ингибиторами ИКТ потенциально может стимулировать развитие типичной лекарственно-опосредованной реакции гиперчувствительности (теория «второго удара»). В пользу этой гипотезы могут свидетельствовать случаи ассоциированного с иммунотерапией ОТИН у пациентов, которые ранее уже подвергались воздействию других лекарственных средств, вызывающих развитие ОТИН, таких как ИПП или НПВП.

Клеточно-молекулярные механизмы повреждения клубочков, ассоциированного с ингибиторами ИКТ, еще продолжают расшифровываться, но уже становится очевидным, что ряд из них реализуется через общие процессы. Так, ингибирование CTLA-4 может быть причиной опосредованной Т-лимфоцитами персистирующей продукции провоспалительных цитокинов, способствующих повреждению подоцитов с «распластыванием» их межклубочковых отростков и развитием массивной ПУ, как это наблюдается при БМИ [89]. Развитие АНЦА-ассоциированного васкулита может быть обусловлено способностью CD8+ Т-лимфоцитов активировать полиморфно-ядерные лейкоциты с экспрессией на их поверхности антигенов протеиназы-3 и миелопероксидазы, которые будут распознаваться антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [90]. Полагают, что формирование С3-нефропатии может быть обусловлено вырабатываемыми на фоне терапии ингибиторами ИКТ аутоантителами к компонентам комплемента, которые действуют подобно С3-нефритическому фактору [76]. Кроме того, оказалось, что при ингибировании PD-L1 существенно увеличивается продукция С5а, что может способствовать гломерулярному воспалению [91].

Гломерулярное и интерстициальное поражение почек, обусловленное иммунотерапией, необходимо дифференцировать со спектром паранеопластических нефропатий, нередко развивающихся у пациентов с солидными и гематологическими опухолями, схемы лечения которых включают ингибиторы ИКТ. В частности, БМИ часто развивается у пациентов с лимфомой Ходжкина (до 42%), иммуноглобулин А-нефропатия выявляется при почечно-клеточном раке, мембранозная нефропатия – при раке желудка, вариантами паранеопластического поражения почек при лимфопролиферативных заболеваниях могут быть С3-нефропатия, ТМА, ОТИН [92, 93].

Поскольку патогенез иоНЯ со стороны почек на сегодняшний день малоизучен, необходимы дальнейшие исследования, направленные на идентификацию тонких механизмов гломерулярного и интерстициального повреждения.

Факторы риска развития иоНЯ со стороны почек

На сегодняшний день хорошо изучена нефротоксичность, обусловленная применением традиционных противоопухолевых средств (соединений платины, алкилирующих препаратов, антимаботов, ингибиторов микротрубочек, противоопухолевых антибиотиков, таргетных препаратов и т.д.) [37]. Как правило, она зависит от дозировки, пути введения и длительности применения препарата. Дополнительный вклад также вносят факторы как со стороны

пациента (в том числе пожилой возраст, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия), так и со стороны опухоли (например, обструкция мочевыводящих путей за счет опухолевого роста или увеличения лимфатических узлов).

Однако надежные предикторы развития иоНЯ со стороны почек на фоне терапии ингибиторами ИКТ до сих пор не установлены. Тем не менее многие исследователи обращали внимание на то, что пациенты, у которых развилось иоНЯ, чаще принимали препараты с потенциально нефротоксическим действием (НПВП, ИПП, антибиотики и т.д.), кроме того, у них чаще использовались комбинированные режимы иммунотерапии, а также снижена исходная функция почек [21, 27–29, 48]. F. Cortazar и соавт. [29] оценили вклад этих факторов в многоцентровом ретроспективном когортном исследовании и установили, что каждый из них независимо ассоциирован с развитием ОПП, причем наибольшая вероятность ОПП наблюдалась при комбинированной терапии ингибиторами ИКТ (скорректированное отношение шансов 3,88; 95% доверительный интервал 2,21–6,81). Авторы делают оговорку, что поскольку по данным фармакокинетических исследований ингибиторы ИКТ не экскретируются почками, а подвергаются неспецифической протеолитической деградации в плазме и периферических тканях [75, 94], а значит, при дисфункции почек риск нефротоксичности при применении этих препаратов не должен увеличиваться (в отличие от ряда других противоопухолевых препаратов), низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ), по-видимому, является не фактором риска нефротоксичности *per se*, а скорее отражает уменьшение почечного резерва, когда становится заметным даже незначительное изменение СКФ [29, 88]. Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований по изучению применения ингибиторов ИКТ при тяжелом нарушении функции почек, накапливаются данные о возможности безопасного применения этих препаратов у пациентов, получающих диализную терапию, без необходимости коррекции дозы [95, 96]. Тем не менее для получения более полного представления об эффективности, безопасности и переносимости ингибиторов ИКТ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью необходимы хорошо организованные рандомизированные исследования.

В качестве других потенциальных факторов, предрасполагающих к развитию иоНЯ, можно рассматривать наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний. В клинических исследованиях ингибиторов ИКТ наличие аутоиммунного заболевания являлось критерием исключения, поэтому в настоящее время доступны лишь ограниченные данные о применении этих препаратов у пациентов с аутоиммунной патологией, полученные в ретроспективных описаниях случаев. Показано, что у носителей гена *HLA DRB1* лечение ингибиторами ИКТ может провоцировать развитие воспалительных заболеваний суставов [97]. В ряде опубликованных серий случаев пациенты, у которых на фоне противоопухолевой иммунотерапии развились иоНЯ со стороны почек, также страдали аутоиммунными заболеваниями (псориазом, сахарным диабетом 1-го типа и т.д.) [35]. В то же время в работе L. Kennedy и соавт. [98], проанализировавших 8 серий случаев, включавших 337 пациентов с хорошо контролируемыми аутоиммунными заболеваниями (такими как ревматоидный артрит, псориаз, системная склеродермия, аутоиммунный тиреоидит, миастения гравис, узелковый полиартериит, системная красная волчанка, саркоидоз, воспалительные заболевания кишечника и т.д.), которые получали ингибиторы ИКТ по поводу онкологического заболевания (в основном меланомы и немелкоклеточного рака легкого), частота обострений аутоиммунного заболевания составила

от 6 до 75%, а частота иоНЯ, развившихся *de novo*, – от 16 до 50% [98]. Полученные авторами результаты позволяют сделать вывод, что наличие аутоиммунного заболевания не является абсолютным противопоказанием для применения ингибиторов ИКТ, но требует междисциплинарного подхода с всесторонним анализом пользы и риска такой терапии для конкретного пациента и последующим тщательным мониторингом его состояния [3, 75, 98].

Обсуждается также потенциальное влияние на развитие иоНЯ других факторов, в частности уровня С-реактивного белка [99], вариантов гена *CTLA4*, кодирующего одноименный рецептор [100], уровней экспрессии *CTLA-4* [101] и интерлейкина-17 [100] в тканях, вклад микробиоты кишечника [15, 38].

Таким образом, несмотря на отсутствие в настоящее время четких критериев, позволяющих прогнозировать сроки развития, тип и степень тяжести иоНЯ, постепенно накапливаются данные, которые позволяют выделить особые группы пациентов, требующих как более тщательного обследования перед назначением ингибиторов ИКТ, так и более пристального контроля в период терапии.

Принципы диагностики и лечения иоНЯ со стороны почек

Подходы к лечению иоНЯ определяются их патогенезом: для подавления избыточной активации иммунной системы, обусловленной ингибиторами ИКТ, применяются иммунодепрессанты (в первую очередь глюкокортикостероиды – ГКС). Эффективность лечения иоНЯ зависит от своевременности диагностики и проводимых вмешательств, объем которых определяется степенью тяжести иоНЯ. Важную роль также играет информированность пациентов о возможных побочных эффектах иммунотерапии, так как это повышает вероятность своевременного выявления иоНЯ. Однако иоНЯ со стороны почек, как правило, протекают бессимптомно, клинически проявляясь при достижении значительной степени тяжести. Это подчеркивает актуальность регулярного обследования в процессе иммунотерапии, включающего наряду с мониторингом функции почек исследование мочи.

На сегодняшний день существует ряд рекомендаций по диагностике и лечению иоНЯ, однако предлагаемые в них подходы несколько различаются. Так, согласно руководству Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology), выполнение клинического анализа мочи в плановом порядке не рекомендуется, кроме случаев, когда необходимо исключить инфекцию мочевыводящих путей и прочее [102], что снижает вероятность своевременной диагностики поражения почек, особенно если оно не сопровождается нарушением их функции. В то же время в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями (2019 г.) общий анализ мочи предлагается выполнять перед каждым введением ингибиторов ИКТ наряду с оценкой функции почек и определением уровней электролитов [103].

При выявлении нарушения функции почек следует учитывать, что терапия ингибиторами ИКТ является лишь одной из целого ряда причин (и довольно редкой) ОПП у онкологических больных, поэтому обязательным считается уточнение этиологии ОПП с исключением наиболее очевидных факторов (таких как дегидратация, obstructивная уретопатия, воздействие рентгеноконтрастных веществ, химиотерапии и т.п.). Например, в исследовании N. Seethapathy и соавт. [27] из 110 эпизодов ОПП, развившихся у 82 пациентов на фоне применения ингибиторов ИКТ, только 30 случаев связаны

с иммунотерапией, в остальных причинами ОПП стали нарушения гемодинамики (57 эпизодов), обструкция мочевыводящих путей (3 эпизода), и в 9 случаях причину ОПП не удалось установить. В другой работе из 177 пациентов, получивших в период с 2014 по 2018 г. как минимум одну дозу ингибитора ИКТ, ОПП развилось у 36 (20,3%) пациентов, при этом только у 3 (1,7%) из них оно расценено как иоНЯ, у остальных 33 человек ОПП развилось вследствие дегидратации ($n=24$), сепсиса/острой сердечной недостаточности ($n=7$) и нарушения оттока мочи на фоне обструкции мочевыводящих путей ($n=2$) [25].

Поскольку наиболее частой причиной ОПП, ассоциированного с иммунотерапией, является ОТИН, некоторые руководства рекомендуют при подозрении на иоНЯ и после исключения других причин ОПП начинать иммуносупрессивную терапию ГКС без проведения биопсии почки [102], особенно при иоНЯ легкой степени тяжести [104]. Дополнительным аргументом в пользу отказа от морфологической верификации диагноза служит то, что при исключении альтернативных причин ОПП такой подход позволяет избежать потенциальных осложнений биопсии почки [29], в частности при наличии относительных противопоказаний (таких как единственная почка, невозможность отказа от антикоагулянтной терапии и т.п.). Кроме того, такой подход может быть оправдан у пациентов, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии по поводу экстраренальных иоНЯ [88]. В то же время, поскольку идентифицировать вариант поражения почек только на основании клинико-лабораторных показателей часто невозможно, многие нефрологи склоняются в пользу необходимости нефробиопсии [75, 88, 105, 106], которая также позволит выявить предсказывающее заболевание почек и оценить прогноз в отношении восстановления их функции. Кроме того, следует рассматривать возможность морфологической верификации диагноза с целью предотвращения субоптимальной терапии злокачественного новообразования из-за необоснованной отмены ингибиторов ИКТ и/или назначения ГКС [106, 107].

На сегодняшний день при развитии иоНЯ со стороны почек ингибиторы ИКТ в большинстве случаев отменяют и назначают ГКС. По данным М. Perazella и соавт. [75], в 4 наиболее крупных сериях случаев частота отмены ингибиторов ИКТ составила примерно 90%, а назначения ГКС – 80%; при этом путь введения, дозировка и длительность применения ГКС широко варьировали. Обращает на себя внимание довольно низкая частота полного восстановления функции почек – у 15 из 46 больных; у 27 пациентов наблюдался частичный ответ, а 4 больных остались диализзависимыми [75]. Одним из факторов, влияющих на вероятность восстановления функции почек, может быть дозировка ГКС. Например, в работе S. Manohar и соавт. [108] пациенты, у которых функция почек полностью восстановилась, получали более высокие дозы ГКС, чем пациенты с частичной ремиссией (медиана 2,79 [1,45–3,2] мг/кг в месяц по сравнению с 1,74 [0,8–3,2] мг/кг в месяц). Однако не все пациенты способны переносить высокие дозировки ГКС в течение продолжительного времени. Кроме того, существует опасение, что ГКС могут ослабить действие ингибиторов ИКТ на опухоль. Таким образом, при выборе оптимальной тактики ведения пациентов с иоНЯ также следует учитывать факторы со стороны опухоли (ответ на иммунотерапию, последствия отмены ингибиторов ИКТ и т.п.).

В настоящее время наиболее распространен следующий подход к лечению иоНЯ [75, 87, 106]. При выявлении ОПП I стадии или незначительной ПУ допускается продолжение терапии ингибиторами ИКТ, одновременно проводится обследование, направленное на исключения других причин

поражения почек. При нарастании тяжести поражения почек или исходном выявлении ОПП II–III стадии и/или выраженной ПУ следует отменить ингибиторы ИКТ и направить пациента на консультацию нефролога для углубленного обследования. При выявлении нефротоксичности, не связанной с ингибиторами ИКТ, проводится соответствующая терапия, и после разрешения иоНЯ со стороны почек возможно возобновление терапии ингибитором ИКТ. У пациентов с сочетанием внепочечных иоНЯ и асептической ЛУ, особенно при невозможности проведения нефробиопсии, может быть оправдано эмпирическое назначение ГКС. Однако при отсутствии положительной динамики или нарастании изменений целесообразно возвращение к вопросу о возможности проведения биопсии почки.

При морфологическом подтверждении иммуноопосредованного повреждения почек рекомендуется отменить ингибиторы ИКТ, а также другие препараты с потенциальным нефротоксическим действием (ИПП, НПВП и т.д.) и начать лечение ГКС [75, 88]. В настоящее время единый подход к выбору доз ГКС отсутствует. В ряде работ назначение преднизолона в начальной дозе 0,8–1,0 мг/кг (или эквивалентной дозы другого ГКС), максимально 60–80 мг/сут, при ОПП I–II стадии способствовало хорошему ответу. При ОПП III стадии, как правило, проводят пульс-терапию ГКС с последующим переходом на пероральный прием преднизолона. Продолжительность терапии ГКС определяется длительным периодом полувыведения ингибиторов ИКТ, влияние которых на иммунный ответ может сохраняться в течение нескольких месяцев после прекращения терапии. Рекомендуется назначать ГКС не менее чем на 3 мес (некоторые авторы предлагают увеличить этот период до 6 мес) с медленным постепенным снижением дозы во избежание рецидива и регулярным контролем анализов крови и мочи [75, 88, 108].

Возможность возобновления терапии ингибиторами ИКТ после разрешения иоНЯ со стороны почек представляет собой серьезную проблему, поскольку повторные эпизоды ОПП могут привести к дальнейшему снижению функции почек, что повлияет на общий прогноз [109]. При ограниченных возможностях лечения онкологического заболевания предлагается оценить допустимость возобновления терапии ингибитором ИКТ в сочетании с низкими дозами ГКС или перехода на другой класс ингибиторов ИКТ для предотвращения повторного эпизода нефротоксичности, но этот подход недостаточно изучен [75]. В исследовании F. Cortazar и соавт. [29] возобновление терапии ингибиторами ИКТ привело к рецидиву ОПП у 7 из 31 пациентов (из них 3 продолжали получать ГКС), причем интервал времени между возобновлением иммунотерапии и рецидивом ОПП оказался короче, чем при первом эпизоде ОПП. Необходимо создание мультидисциплинарных команд с участием онкологов и нефрологов для принятия решения о возобновлении терапии ингибиторами ИКТ с учетом соотношения пользы и риска при повторном назначении этого класса препаратов у конкретного пациента.

Заключение

Ингибиторы ИКТ – новое поколение иммуноонкологических препаратов, доказавших свою эффективность при лечении злокачественных новообразований. Однако их уникальный механизм действия обуславливает изменение профиля ИА с развитием иммуноопосредованного повреждения различных органов и тканей. Наиболее частым иоНЯ со стороны почек является ОПП в результате ОТИН и/или острого повреждения канальцев, однако возможно развитие целого спектра нарушений, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Кроме того, иоНЯ

необходимо дифференцировать от паранеопластических нефропатий, которые нередко развиваются как при солидных опухолях, так и при гемобластозах. Подход к терапии иоНЯ определяется их степенью тяжести и в случаях значимого нарушения функции почек заключается в отмене ингибитора ИКТ и назначении иммуносупрессивной терапии (в первую очередь ГКС). Необходимы дальнейшие исследования по установлению факторов риска, расшифровке механизмов развития иоНЯ со стороны почек, поиску биомаркеров раннего повреждения. Важное практическое значение будет иметь разработка единых рекомендаций (с привлечением онкологов

и нефрологов) по ведению пациентов с иоНЯ со стороны почек, развившихся на фоне терапии ингибиторами ИКТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №20-115-50341.

The reported study was funded by RFBR, project number 20-115-50341.

Список сокращений

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
БМИ – болезнь минимальных изменений
ВГН – верхняя граница нормы
ГН – гломерулонефрит
ГКС – глюкокортикостероиды
ГУ – гематурия
ИКТ – иммунная контрольная точка
иоНЯ – иммуноопосредованное нежелательное явление
ИПП – ингибиторы протонной помпы
КлКр – клиренс креатинина
Кр – креатинин
ЛУ – лейкоцитурия
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ – нежелательное явление
ОБ – общий белок
ОПП – острое повреждение почек

ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит
ПУ – протеинурия
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
сКр – сывороточный креатинин
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) – антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4
KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
МНС (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости
PD-1 (programmed death 1) – рецептор запрограммированной гибели 1
PD-L1 (PD-ligand-1) – лиганд рецептора запрограммированной гибели 1
TCR (T-cell receptor) – Т-клеточный рецептор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711-23. DOI:10.1056/NEJMoa1003466
- Tian T, Olson S, Whitacre JM, Harding A. The origins of cancer robustness and evolvability. *Integr Biol (Camb)*. 2011;3(1):17-30. DOI:10.1039/c0ib00046a
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1-10. DOI:10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Giancchetti E, Fierabracci A. Inhibitory Receptors and Pathways of Lymphocytes: The Role of PD-1 in Treg Development and Their Involvement in Autoimmunity Onset and Cancer Progression. *Front Immunol*. 2018;9:2374. Published 2018 Oct 17. DOI:10.3389/fimmu.2018.02374.
- Murakami N, Riella LV. Co-inhibitory pathways and their importance in immune regulation. *Transplantation*. 2014;98(1):3-14. DOI:10.1097/TP.0000000000000169
- Hryniewicki AT, Wang C, Shatsky RA, Coyne CJ. Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities: A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *J Emerg Med*. 2018;55(4):489-502. DOI:10.1016/j.jemermed.2018.07.005
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996;271(5256):1734-6. DOI:10.1126/science.271.5256.1734
- Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1767-78. DOI:10.1056/NEJMra1514296
- Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271-5. DOI:10.1126/science.1160062
- Anari F, Ramamurthy C, Zibelman M. Impact of tumor microenvironment composition on therapeutic responses and clinical outcomes in cancer. *Future Oncol*. 2018;14(14):1409-21. DOI:10.2217/fo-2017-0585
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974-82. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4358
- Харкевич Г.Ю., Орлова К.В. Иммуно-опосредованные нежелательные явления ингибиторов блокаторов иммунного ответа. *Практическая онкология*. 2016;17(2):110-8 [Kharkevich GYu, Orlova KV. Immunooposredovannyye nezhelatel'nyye yavleniya inhibitorov blokatorov immunnogo otveta. *Prakticheskaya onkologiya*. 2016;17(2):110-8 (in Russian)]. DOI:10.31917/1702110
- Qin S, Xu L, Yi M, et al. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer*. 2019;18(1):155. DOI:10.1186/s12943-019-1091-2
- Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, et al. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):39. DOI:10.1186/s13045-018-0582-8
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68. DOI:10.1056/NEJMra1703481
- Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. 2016;27(4):559-74. DOI:10.1093/annonc/mdv623
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54. DOI:10.1056/NEJMoa1200690
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139-48. DOI:10.1016/j.ejca.2015.11.016
- Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. Злокачественные опухоли. 2016(20):68-76 [Reutova EV, Laktionov KP, Breder VV, et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. *Malignant Tumours*. 2016(4):68-76 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2016-4-68-76
- Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*. 2013;8(1):e53745. DOI:10.1371/journal.pone.0053745
- Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90(3):638-47. DOI:10.1016/j.kint.2016.04.008
- Hofmann L, Forscheuer A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190-209. DOI:10.1016/j.ejca.2016.02.025

23. Perazella MA, Shirali AC. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(8):2039-52. DOI:10.1681/ASN.2018050488
24. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):2. DOI:10.1186/s40425-018-0478-8
25. Patel V, Elias R, Formella J, et al. Acute interstitial nephritis, a potential predictor of response to immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001198. DOI:10.1136/jitc-2020-001198
26. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40. Accessed: 11.03.2021.
27. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(12):1692-700. DOI:10.2215/CJN.00990119
28. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(1):108-17. DOI:10.1093/ndt/gfy105
29. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(2):435-46. DOI:10.1681/ASN.2019070676
30. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45(2):160-9. DOI:10.1159/000455014
31. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000467. DOI:10.1136/jitc-2019-000467
32. Chen G, Qin Y, Fan QQ, et al. Renal adverse effects following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A real-world pharmacoepidemiology study of post-marketing surveillance data. *Cancer Med.* 2020;9(18):6576-85. DOI:10.1002/cam4.3198
33. Glutsch V, Grän F, Weber J, Gesierich A, Goebeler M, Schilling B. Response to combined ipilimumab and nivolumab after development of a nephrotic syndrome related to PD-1 monotherapy. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):181. DOI:10.1186/s40425-019-0655-4
34. Okawa S, Fujiwara K, Shimonishi A, et al. Rapidly Progressive Acute Kidney Injury Associated with Nivolumab Treatment. *Case Rep Oncol.* 2020;13(1):85-90. DOI:10.1159/000505235
35. Belliere J, Meyer N, Mazieres J, et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer.* 2016;115(12):1457-61. DOI:10.1038/bjc.2016.358
36. Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138. DOI:10.1038/kisup.2012.1
37. Захарова Е.В., Остроумова О.Д. Онконефрология: поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов. Нефрология и диализ. 2020;22(3):383-95 [Zakharova EV, Ostroumova OD. Onconephrology: Anticancer Drug-induced Kidney Damage. *Nephrology and Dialysis.* 2020;22(3):383-95 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2020-3-383-95
38. Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, et al. The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? *Front Immunol.* 2020;11:574271. DOI:10.3389/fimmu.2020.574271
39. Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, et al. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(4):581-5. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.04.026
40. El Bitar S, Weerasinghe C, El-Charabaty E, Odaimi M. Renal Tubular Acidosis an Adverse Effect of PD-1 Inhibitor Immunotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 2018;2018:8408015. DOI:10.1155/2018/8408015
41. Charmetant X, Teuma C, Lake J, et al. A new expression of immune checkpoint inhibitors' renal toxicity: when distal tubular acidosis precedes creatinine elevation. *Clin Kidney J.* 2019;13(1):42-5. DOI:10.1093/cjk/sfz051
42. Herrmann SM, Alexander MP, Romero MF, Zand L. Renal Tubular Acidosis and Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: An Immune-Related Adverse Event of PD-1 Inhibitor-A Report of 3 Cases. *Kidney Med.* 2020;2(5):657-62. DOI:10.1016/j.xkme.2020.05.015
43. Izzedine H, Gueutin V, Gharbi C, et al. Kidney injuries related to ipilimumab. *Invest New Drugs.* 2014;32(4):769-73. DOI:10.1007/s10637-014-0092-7
44. Thajudeen B, Madhira M, Bracamonte E, Cranmer LD. Ipilimumab granulomatous interstitial nephritis. *Am J Ther.* 2015;22(3):e84-e87. DOI:10.1097/MJT.0b013e3182a32ddc
45. Lemoine M, Dilly B, Curie A, et al. Ipilimumab-induced renal granulomatous arteritis: a case report. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):366. DOI:10.1186/s12882-019-1552-2
46. Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2009;361(2):211-2. DOI:10.1056/NEJMc0904283
47. Kidd JM, Gizaw AB. Ipilimumab-associated minimal-change disease. *Kidney Int.* 2016;89(3):720. DOI:10.1016/j.kint.2015.11.028
48. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(2):287-91. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.02.057
49. Escandon J, Peacock S, Trabolsi A, et al. Interstitial nephritis in melanoma patients secondary to PD-1 checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer.* 2017;5:3. DOI:10.1186/s40425-016-0205-2
50. Bottlaender L, Breton AL, de Laforcade L, et al. Acute interstitial nephritis after sequential ipilimumab - nivolumab therapy of metastatic melanoma. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):57.0 DOI:10.1186/s40425-017-0261-2
51. Uchida A, Watanabe M, Nawata A, et al. Tubulointerstitial nephritis as adverse effect of programmed cell death 1 inhibitor, nivolumab, showed distinct histological findings. *CEN Case Rep.* 2017;6(2):169-74. DOI:10.1007/s13730-017-0269-y
52. Koda R, Watanabe H, Tsuchida M, et al. Immune checkpoint inhibitor (nivolumab)-associated kidney injury and the importance of recognizing concomitant medications known to cause acute tubulointerstitial nephritis: a case report. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):48. DOI:10.1186/s12882-018-0848-y
53. Tabei A, Watanabe M, Ikeuchi H, et al. The Analysis of Renal Infiltrating Cells in Acute Tubulointerstitial Nephritis Induced by Anti-PD-1 Antibodies: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med.* 2018;57(21):3135-9. DOI:10.2169/internalmedicine.0444-17
54. Hattahara K, Yamasaki T, Sawada A, et al. *Hinyokika Kyo.* 2019;65(5):157-61. DOI:10.14989/ActaUrolJap_65_5_157
55. Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Renal Toxicity: Illustrative Case and Review. *Oncologist.* 2019;24(6):735-42. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0764
56. Cassol C, Satoskar A, Lozanski G, et al. Anti-PD-1 Immunotherapy May Induce Interstitial Nephritis With Increased Tubular Epithelial Expression of PD-L1. *Kidney Int Rep.* 2019;4(8):1152-60. DOI:10.1016/j.ekir.2019.06.001
57. Irifuku T, Satoh A, Tani H, et al. Acute tubulointerstitial nephritis and IgM deposits on glomerular capillary walls after immunotherapy with nivolumab for metastatic renal cell carcinoma. *CEN Case Rep.* 2020;9(1):48-54. DOI:10.1007/s13730-019-00424-1
58. Nakatani Y, Kawakami H, Ichikawa M, et al. Nivolumab-induced acute granulomatous tubulointerstitial nephritis in a patient with gastric cancer. *Invest New Drugs.* 2018;36(4):726-31. DOI:10.1007/s10637-018-0596-7
59. Kishi S, Minato M, Saijo A, et al. IgA Nephropathy after Nivolumab Therapy for Postoperative Recurrence of Lung Squamous Cell Carcinoma. *Intern Med.* 2018;57(9):1259-63. DOI:10.2169/internalmedicine.9814-17
60. Tanabe K, Kanzaki H, Wada T, et al. Nivolumab-induced IgA nephropathy in a patient with advanced gastric cancer: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(21):e20464. DOI:10.1097/MD.00000000000020464
61. Jung K, Zeng X, Bilusic M. Nivolumab-associated acute glomerulonephritis: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):188. DOI:10.1186/s12882-016-0408-2
62. Gallan AJ, Alexander E, Reid P, et al. Renal Vasculitis and Pauci-immune Glomerulonephritis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(6):853-6. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.04.016

63. Daanen RA, Maas RJH, Koornstra RHT, et al. Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *J Immunother*. 2017;40(9):345-8. DOI:10.1097/CJI.000000000000189
64. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J*. 2019;12(1):81-8. DOI:10.1093/ckj/sfy100
65. Basnet S, Dhital R, Tharu B. Acute Tubulointerstitial Nephritis: A Case Report on Rare Adverse Effect of Pembrolizumab. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):176. DOI:10.3390/medicina55050176
66. Taki T, Oda N, Fujioka Y, et al. Successful Treatment of Non-small-cell Lung Cancer with Atezolizumab Following Tubulointerstitial Nephritis Due to Pembrolizumab. *Intern Med*. 2020;59(13):1639-42. DOI:10.2169/internalmedicine.4260-19
67. Oki R, Hirakawa Y, Kimura H, et al. Renal Effects after Pembrolizumab Treatment for Non-small Cell Lung Carcinoma. *Intern Med*. 2020;59(7):977-81. DOI:10.2169/internalmedicine.3928-19
68. Heo MH, Kim HK, Lee H, Ahn MJ. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Rapid Progressive Glomerulonephritis after Pembrolizumab Treatment in Thymic Epithelial Tumor: A Case Report. *J Thorac Oncol*. 2017;12(8):e103-e105. DOI:10.1016/j.jtho.2017.03.011
69. Cho J, Kim HS, Ku BM, et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(24):2162-70. DOI:10.1200/JCO.2017.77.3184
70. Bickel A, Koneth I, Enzler-Tschudy A, et al. Pembrolizumab-associated minimal change disease in a patient with malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer*. 2016;16:656. DOI:10.1186/s12885-016-2718-y
71. Murakami N, Borges TJ, Yamashita M, Riella LV. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma [published correction appears in *Clin Kidney J*. 2016 Aug;9(4):649]. *Clin Kidney J*. 2016;9(3):411-7. DOI:10.1093/ckj/sfw024
72. Gordon L, Dokouhaki P, Hagel K, Prasad B. Acute kidney injury from immune checkpoint inhibitor use. *BMJ Case Rep*. 2019;12(10):e231211. DOI:10.1136/bcr-2019-231211
73. Person F, Chahoud-Schriever T, Fehrle W, et al. Severe Acute Kidney Injury Due to Nivolumab/Ipilimumab-induced Granulomatosis and Fibrinoid Vascular Necrosis. *J Immunother*. 2020;43(1):29-31. DOI:10.1097/CJI.0000000000000296
74. Hultin S, Nahar K, Menzies AM, et al. Histological diagnosis of immune checkpoint inhibitor induced acute renal injury in patients with metastatic melanoma: a retrospective case series report. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):391. DOI:10.1186/s12882-020-02044-9
75. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int*. 2020;97(1):62-74. DOI:10.1016/j.kint.2019.07.022
76. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep*. 2020;6(1):66-77. DOI:10.1016/j.ekir.2020.10.002
77. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):936-42. DOI:10.1093/ndt/gfw382
78. Hu R, Chen M, Xu Y, et al. Renal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(6):305-11. DOI:10.1111/ajco.13387
79. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2919-27. DOI:10.1681/ASN.2006050418
80. Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141-51. DOI:10.1016/s1074-7613(00)80089-8
81. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and Rheumatic Diseases Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of the Literature. *Curr Drug Saf*. 2018;13(3):150-64. DOI:10.2174/1574886313666180508122332
82. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160221. DOI:10.1371/journal.pone.0160221
83. Wuthrich RP, Glimcher LH, Yui MA, et al. MHC class II, antigen presentation and tumor necrosis factor in renal tubular epithelial cells. *Kidney Int*. 1990;37(2):783-92. DOI:10.1038/ki.1990.46
84. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev*. 2010;236:219-42. DOI:10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x
85. Schoop R, Wahl P, Le Hir M, et al. Suppressed T-cell activation by IFN-gamma-induced expression of PD-L1 on renal tubular epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(11):2713-20. DOI:10.1093/ndt/gfh423
86. Murakami N, Motwani S, Riella LV. Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):100-10. DOI:10.1016/j.crrprobcancer.2016.12.004
87. Marco T, Anna P, Annalisa T, et al. The mechanisms of acute interstitial nephritis in the era of immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919875549. DOI:10.1177/1758835919875549
88. Herrmann SM, Perazella MA. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Renal Events. *Kidney Int Rep*. 2020;5(8):1139-48. DOI:10.1016/j.ekir.2020.04.018
89. Kim SH, Park SJ, Han KH, et al. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept. *Korean J Pediatr*. 2016;59(5):205-11. DOI:10.3345/kjp.2016.59.5.205
90. Jarrot PA, Kaplanski G. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: An update. *Autoimmun Rev*. 2016;15(7):704-13. DOI:10.1016/j.autrev.2016.03.007
91. Zha H, Han X, Zhu Y, et al. Blocking C5aR signaling promotes the anti-tumor efficacy of PD-1/PD-L1 blockade. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1349587. DOI:10.1080/2162402X.2017.1349587
92. Zakharova EV, Stolyarevich ES. Renal consequences of Lymphoproliferative Disorders and Monoclonal Gammopathy. *Urol Nephrol Open Access*. 2015;2(4):47-55.0 DOI:10.15406/unoaj.2015.02.00047
93. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Нефропатии при злокачественных новообразованиях (лекция). Альманах клинической медицины. 2014;30:108-16 [Kolina IB, Bobkova IN. Nephropathies in malignant tumors. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2014;30:108-16 (in Russian)].
94. Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(7):835-57. DOI:10.1007/s40262-019-00748-2
95. Hirsch JS, Wanchoo R, Ng JH, et al. Jhaveri Use of Immune Checkpoint Inhibitors in End Stage Kidney Disease Patients, Single Center Experience and Review of the Literature. *Kidney360*. 2020;1:399-402. DOI:10.34067/KID.0000422020
96. Tabei T, Natsume I, Kobayashi K. Successful treatment of metastatic clear cell carcinoma with nivolumab in a patient receiving dialysis treatment. *Int J Urol*. 2017;24(9):708-10. DOI:10.1111/iju.13420
97. Cappelli LC, Dorak MT, Bettinotti MP, et al. Association of HLA-DRB1 shared epitope alleles and immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(3):476-80. DOI:10.1093/rheumatology/key358
98. Kennedy LC, Bhatia S, Thompson JA, Grivas P. Preexisting Autoimmune Disease: Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Solid Tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(6):750-7. DOI:10.6004/jnccn.2019.7310
99. Abolhassani AR, Schuler G, Kirchberger MC, Heinzerling L. C-reactive protein as an early marker of immune-related adverse events. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(10):2625-31. DOI:10.1007/s00432-019-03002-1
100. Romo-Tena J, Gómez-Martín D, Alcocer-Varela J. CTLA-4 and autoimmunity: new insights into the dual regulator of tolerance. *Autoimmun Rev*. 2013;12(12):1171-6. DOI:10.1016/j.autrev.2013.07.002
101. Caturegli P, Di Dalmazi G, Lombardi M, et al. Hypophysitis Secondary to Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 Blockade: Insights into Pathogenesis from an Autopsy Series. *Am J Pathol*. 2016;186(12):3225-35. DOI:10.1016/j.ajpath.2016.08.020
102. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385

103. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли. 2019;3-S2:704-34 [Protsenko SA, Antimonik NYu, Bershteyn LM, et al. Prakticheskiye rekomendatsii po upravleniyu immunooposredovannymi nezhelatel'nymi yavleniyami. Zlokachestvennyye opukholi. 2019;3-S2:704-34 (in Russian)].
104. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(3):255-89. DOI:10.6004/jncn.2019.0013
105. Zheng K, Qiu W, Wang H, et al. Clinical recommendations on diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-induced renal immune-related adverse events. Thorac Cancer. 2020;11(6):1746-51. DOI:10.1111/1759-7714.13405
106. Sprangers B. Pembrolizumab-related renal toxicities: diagnosis first, treatment later. Clin Kidney J. 2019;12(1):78-80. DOI:10.1093/ckj/sfy114
107. Perazella MA, Sprangers B. AKI in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(7):1077-9. DOI:10.2215/CJN.02340219
108. Manohar S, Ghamrawi R, Chengappa M, et al. Acute interstitial nephritis and checkpoint inhibitor therapy. Single center experience of management and drug rechallenge. Kidney 360. 2020;1:16-24. DOI:10.34067/KID.0000152019
109. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S; Alberta Kidney Disease Network. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes after hospital discharge. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(2):194-202. DOI:10.2215/CJN.06480612

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU