

ГРЕЧУХИНА КАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ,
ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИСПЛАТИНА И
АНТИАНГИОГЕННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.6. Онкология и лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Московский научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научные руководители:

Чеботарева Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»;

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «Московский научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ.

Официальные оппоненты:

Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ;

Батюшин Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим отделением клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Защита состоится «10» ноября 2022 года в 13 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов" (ФГАОУ ВО РУДН) по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» ДЗМ.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.rudn.ru и в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РУДН по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «7» октября 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Цисплатин и анти-VEGF-препараты обладают высокой противоопухолевой активностью и позволяют улучшить выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями, однако их применение сопровождается развитием серьезных нежелательных явлений, одним из наиболее значимых является нефротоксичность [Abbas A. и соавт., 2015; Capasso A. и соавт., 2019].

Цисплатин является неотъемлемым компонентом режимов терапии рака яичка, опухолей головы и шеи, рака шейки матки, немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого и т. д. [Pabla N. и соавт., 2008]. Нефротоксичность цисплатина, по данным различных авторов, наблюдается приблизительно у одной трети пациентов, что ограничивает возможности его длительного применения и требует постоянного контроля почечной функции [Bolisetty S. и соавт., 2016; Ozkok A. и соавт., 2019].

Другой группой потенциально нефротоксичных препаратов, которая широко применяется в рутинной клинической практике онколога, являются антиангиогенные/анти-VEGF препараты (бевацизумаб, афлиберцепт и рамуцирумаб), направленные на подавление неоангиогенеза в опухоли и уменьшение ее васкуляризации, что тормозит пролиферацию опухолевых клеток и предотвращает метастазирование [Gordon M.S., 2000]. Анти-VEGF препараты используются в терапии распространённого колоректального рака, рака молочной железы, рака желудка и т. д. Наиболее значимыми из нежелательных явлений считают артериальную гипертензию, нефротоксичность и нарушения свёртывания крови [Wu S. и соавт., 2010]. Предполагают, что в основе нефротоксичности анти-VEGF препаратов лежит развитие тромботической микроангиопатии (ТМА), которая характеризуется сочетанием острых тромбозов микроциркуляторного русла почек, отеком эндотелиоцитов, фиброзной гиперплазией интимы и прогрессированием артерио- и артериолосклероза [Usui J. и соавт., 2014].

Развитие нефротоксичности со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и появлением протеинурии требует снижения доз препаратов, приводит к прерыванию лечения или его отмене, в связи с чем актуальным является поиск ранних предикторов повреждения почек в процессе лечения, а также факторов, которые могли бы предотвратить появление нежелательных явлений [Eremina V. и соавт., 2008].

На сегодняшний день отсутствуют ранние лабораторные маркеры нефротоксичности, позволяющие прогнозировать снижение СКФ в случае терапии нефротоксичными противоопухолевыми препаратами. Перспективными ранними маркерами повреждения почек считают липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) и

молекулу повреждения почек (KIM-1) [Bonventre JV и соавт, 2010]. Для анти-VEGF препаратов, вызывающих гипоксию почечной ткани и повреждение подоцитов, интерес представляют фактор, индуцированный гипоксией, или HIF-1 α [Ma C и соавт, 2012] и нефрин – структурный белок щелевой диафрагмы, которая локализуется между ножковыми отростками подоцитов, ответственный за проницаемость гломерулярного фильтра [Sugimoto H и соавт, 2003].

Выявление ранних маркеров и оценка факторов риска повреждения почек, а также выявление факторов, предотвращающих нефротоксичность противоопухолевых препаратов, являются актуальными и позволят улучшить результаты терапии и продлить сроки эффективного лечения [Тоуз Р.М. и соавт., 2018].

Степень разработанности темы

Среди маркеров повреждения почек, которые уже продемонстрировали свою значимость в реаниматологической и кардиологической практике, выделяют липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL) и молекулу повреждения почек (KIM-1) [Bonventre JV и соавт, 2010]. Показано, что нарастание концентрации этих факторов в моче ассоциировано с развитием острого повреждения почек (ОПП) и значительно опережает по времени увеличение уровня креатинина в сыворотке крови [Devarajan P и соавт, 2010, Wagener G и соавт, 2008]. Некоторые исследователи выявили повышение уровня NGAL и KIM-1 в моче и при повреждении, вызванном цисплатином [Sinha V и соавт, 2013; Nozaki Y и соавт, 2015].

Нефротоксичность анти-VEGF препаратов рассматривается через последствия тромботической микроангиопатии и ишемии почечной ткани [Sugimoto H и соавт, 2003; Usui J и соавт. 2014], однако отсутствуют данные о ранних маркерах и прогностических факторах нефротоксичности этой группы препаратов. HIF-1 α также был изучен при ОПП: его уровень в крови пациентов с ОПП был значимо выше, чем в контрольной группе [Ma C и соавт, 2012]. Нефрин – структурный белок щелевой диафрагмы, ответственный за проницаемость гломерулярного фильтра для белков плазмы крови, рассматривается как один из биомаркеров повреждения подоцитов. Доказано, что подавление эффектов VEGF приводит к снижению экспрессии нефрина в подоцитах и, как следствие, к появлению высокой протеинурии [Sugimoto H и соавт, 2003].

Цель исследования

Целью исследования было раннее выявление и прогнозирование почечного повреждения у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином или антиангиогенными препаратами, с помощью мочевых биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина.

Задачи исследования

1. Оценить частоту почечного повреждения, влияние конкретного препарата и локализации опухоли, и установить число случаев отмены препарата, связанных с развитием нефротоксичности у больных, получающих терапию цисплатином или внутривенными антиангиогенными (анти-VEGF) препаратами;
2. Оценить динамику клинико-лабораторных показателей, отражающих развитие токсичности анти-VEGF препаратов и цисплатина, на 1, 2, 4 и 8-й неделях лечения по сравнению с исходным уровнем;
3. Определить изменения показателей повреждения подоцитов (нефрина) и тубуло-интерстиция почки (NGAL, KIM-1, HIF-1 α) в моче до лечения и в процессе лечения цисплатином или анти-VEGF препаратами, оценить их значение как ранних биомаркеров нефротоксичности – снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² через 8 недель и 9 месяцев лечения;
4. Выявить корреляции между мочевыми биомаркерами, клинико-лабораторными показателями нефротоксичности и микроангиопатического гемолиза на 8-ой неделе терапии анти-VEGF препаратами;
5. Установить независимые клинические и лабораторные факторы риска нефротоксичности, а также факторы, ассоциированные с благоприятным прогнозом и стабильной функцией почек, у больных, получающих цисплатин или анти-VEGF препараты.

Методы и методология исследования

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование. На первом этапе исследования проводился поиск и анализ данных литературы о маркерах повреждения у больных с ишемическим и токсическим почечным повреждением, выделены наиболее перспективные маркеры для последующего изучения. На втором этапе исследования для подтверждения научной гипотезы были собраны клинико-лабораторные данные, полученные в процессе обследования и лечения больных, изучены факторы почечного повреждения в моче в динамике, выполнена статистическая обработка материала.

Научная новизна

Впервые определена значимость мочевых биомаркеров нефротоксичности в процессе лечения цисплатином и анти-VEGF препаратами. Показано, что неуклонное повышение NGAL и KIM-1 в моче уже через неделю от начала терапии отражает прогрессирующее повреждение канальцев почек и прогнозирует нефротоксичность цисплатина и анти-VEGF препаратов. Впервые установлено повышение уровня нефрина в моче как следствие подоцитарного повреждения, и HIF-1 α в результате нарастающей ишемии паренхимы почки у больных, получающих анти-VEGF препараты. В этой группе больных выявлена

взаимосвязь степени почечного повреждения и показателей микроангиопатического гемолиза (МАГ) – снижения гемоглобина, повышения количества шистоцитов и уровня ЛДГ, а также снижения числа тромбоцитов. Нарастание маркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина в моче отражают прямое токсическое и ишемическое почечное повреждение за 2-3 недели до повышения уровня креатинина сыворотки и снижения рСКФ, и могут быть использованы в клинической практике как ранние биомаркеры почечного повреждения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлена высокая информативность биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина для прогнозирования нефротоксичности цисплатина и анти-VEGF препаратов на ранних этапах лечения, что позволит использовать данные биомаркеры в клинической практике и выделить группу высокого риска нефротоксичности для тщательного наблюдения и коррекции терапии. Кроме того, выявлены независимые клинические и лабораторные факторы риска нефротоксичности: отсутствие коррекции артериального давления и исходное снижение скорости клубочковой фильтрации. Для цисплатина рассчитана разовая доза, при превышении которой возрастает риск необратимого почечного повреждения. Особый акцент при использовании анти-VEGF препаратов у пациентов с высоким риском развития нефротоксичности необходимо делать на контроле артериального давления, мониторинговании и коррекции коагуляционных нарушений. На основании полученных результатов выдвинуто предположение о том, что антикоагулянтная терапия может уменьшать нефротоксичность этих препаратов.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Разработал концепцию и дизайн исследования для решения поставленных вопросов. Создание базы данных, обработка первичной медицинской документации и статистический анализ данных с оценкой результатов исследования и других данных, указанных в диссертации, проведены лично Гречухиной К.С. Автором подготовлены полученные результаты к публикации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация, выполненная Гречухиной Катериной Сергеевной, соответствует паспорту специальности 3.1.18 – «Внутренние болезни», а именно п.2: «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований». Также соответствует паспорту специальности 3.1.6. – «Онкология и лучевая терапия», п.5:

«Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Положения, выносимые на защиту

1. Применение схем химиотерапии, включающих цисплатин или анти-ангиогенные (анти-VEGF) препараты, сопровождается развитием нефротоксичности на 8-ой неделе в 22% и 36% случаев соответственно. За период последующего наблюдения в течение 9 месяцев нефротоксичность в группе пациентов, получающих цисплатин, являлась причиной отмены или снижения дозы препарата в 46% случаев, а в группе больных, получающих анти-VEGF терапию, - в 28% случаев. Нефротоксичность цисплатина коррелировала с разовой дозой препарата, в то время как нефротоксичность анти-VEGF препаратов не зависела от конкретного препарата и локализации опухолевого процесса;

2. У больных отмечается раннее (на 1 неделе лечения) повышение в моче биомаркеров повреждения клубочков (нефрина), канальцев (NGAL и KIM-1) и фактора, отражающего гипоксию почечной ткани (HIF-1 α) при лечении анти-VEGF-препаратами, а также NGAL и KIM-1 в моче - при лечении цисплатином; указанные биомаркеры обладают высокой информативностью (чувствительностью и специфичностью) в прогнозировании нефротоксичности – снижении СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² на 8-ой неделе лечения;

3. Установлена достоверная корреляция показателей нефрина, HIF-1 α , KIM-1, NGAL в моче с уровнем маркеров микроангиопатического гемолиза (гемоглобина, лактатдегидрогеназы, количеством шистоцитов) и скоростью клубочковой фильтрации, что свидетельствует о развитии хронической ишемии ткани почки при лечении антиангиогенными препаратами; показатели NGAL и KIM-1 в моче обратно коррелируют с СКФ, отражая прямое токсическое почечное повреждение при лечении цисплатином;

4. При применении антиангиогенных препаратов факторами риска поражения почек являются исходное снижение СКФ менее 80 мл/мин, наличие артериальной гипертензии до начала терапии, а также нарастание уровня в моче KIM-1 через 1 неделю и HIF-1 α через 2 недели от начала лечения, в то время как при лечении цисплатином риск нефротоксичности ассоциирован с ранним повышением уровня NGAL в моче через 1 неделю после начала терапии. Стабильная функция почек в процессе лечения антиангиогенными препаратами сохранялась у пациентов с целевыми показателями артериального давления, нормокоагуляцией с нормальным уровнем D-димера и отсутствием нарастания в моче изученных биомаркеров.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы используются в клинической практике ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, основные положения диссертации включены в материалы

лекций и практических занятий для студентов и ординаторов кафедры внутренних болезней МГУ им. М.В. Ломоносова

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования были доложены на следующих конференциях: IV Межфакультетская студенческая научно-практическая конференция Life Sciences in the 21st Century: Looking into the Future (Москва, 22-23 января 2020г.), IV Всероссийская конференция молодых терапевтов (Санкт-Петербург, 27-28 мая 2021г.), XVI Национальный Конгресс терапевтов (Москва, 17-19 ноября 2021г.), Объединенный съезд российских общественных организаций нефрологов с международным участием (Москва, 22-24 октября 2021г.), XVII Общероссийская научно-практическая конференция российского диализного общества (Санкт-Петербург, 27-28 мая 2022г.).

Апробация диссертации состоялась 12 мая 2022 года на совместном заседании кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова и научного отдела общей онкологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

Публикации автора по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них – 1 в медицинских журналах, входящих в перечень РУДН/ВАК РФ; 5 в журналах, входящих в международную базу данных Scopus.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, приложения. Диссертация иллюстрирована 26 рисунками, 23 таблицами. Библиографический список содержит 179 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертация выполнена в формате проспективного открытого клинического исследования. В исследование включено 100 пациентов от 18 до 80 лет, которые были распределены на две группы по 50 человек в соответствии с показаниями к назначению цисплатина или анти-VEGF препарата.

Пациенты группы 1 получали цисплатин-содержащие схемы в комбинации с фторпиримидинами (5-фторурацилом или капецитабином) или паклитакселом – препаратами, не обладающими нефротоксичностью.

Пациенты группы 2 получали терапию антиангиогенными препаратами (бевацизумабом, афлиберцептом, рамуцирумабом) либо в качестве монотерапии, либо в составе комбинированных схем в сочетании с представленными нефротоксичными

препаратами-компаньонами: фторпиримидинами, иринотеканом, паклитакселом или эрибулином.

Проведение клинического исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ на заседании от 17.02.2020 (протокол №2/2020). До начала исследования было получено информированное согласие каждого пациента на участие в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов: группа 1 (пациенты, получающие цисплатин) и группа 2 (пациенты, получающие анти-VEGF препараты)

Характеристики	Группа 1 (цисплатин)	Группа 2 (анти-VEGF препараты)
Возраст, медиана (разброс)	49 (24–75)	46 (24–80)
Пол, n (%): Женщины Мужчины	26 (52) 24 (48)	28 (56) 22 (44)
Локализация опухоли, n (%)	C10-11, C32 рото-, носо-, гортаноглотка - 20 (40) C15 пищевод - 5 (10) C16 желудок - 5 (10) C50 молочная железа - 16 (32) C53 шейка матки - 4 (8)	C16 желудок - 4 (8) C18-19 ободочная кишка – 20 (40) C20 прямая кишка - 6 (12) C50 молочная железа - 10 (20) C56 яичники - 10 (20)
ИМТ, медиана (разброс)	25,6 (15,2–42,0)	27,3 (16,4–40,3)
Статус курения, n (%): Курильщик Не курильщик	25 (50) 25 (50)	9 (18) 41 (82)
Функциональный статус, n (%): ECOG (PS) 0 ECOG (PS) 1	43 (86) 7 (14)	45 (90) 5 (10)
Ранее проведенная лучевая терапия, n (%): на область малого таза прочие локализации Нет	0 (0) 11 (22) 39 (78)	0 (0) 3 (6) 47 (94)
Ранее проведенная химиотерапия, n (%): нефротоксическая не нефротоксическая Нет	0 (0) 15 (30) 35 (70)	1 (2) 16 (32) 33 (66)

<i>Продолжение таблицы 1</i>		
Характеристики	Группа 1 (цисплатин)	Группа 2 (анти-VEGF препараты)
Сопутствующие заболевания, n (%):		
ОНМК	2 (4)	1 (2)
ОИМ	1 (2)	2 (4)
ИБС	14 (28)	14 (28)
ГБ	26 (52)	15 (30)
СД	6 (12)	6 (12)
Медиана продолжительности терапии	6,2±0,8 месяцев	7,1±0,4 месяцев
Исходное рСКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	93 ±14	86 ±14
Препарат-компаньон, n (%):		Антиангиогенный препарат, n (%): Афлиберцепт - 10 (20) Бевацизумаб - 29 (58) Рамуцирумаб - 11 (22)
	5-фторурацил - 12 (24) капецитабин - 5 (10) паклитаксел - 33 (66)	Монотерапия – 17 (34%) 5-фторурацил + иринотекан – 14 (28) иринотекан – 7 (14) капецитабин – 7 (14) паклитаксел - 3 (6) эрибулин – 2 (4)
Антикоагулянтный препарат, (%):	14 (28)	13 (26)
НМГ	7 (14)	6 (12)
иХа	7 (14)	7 (14)
Не принимали	36 (72)	37 (74)
Условные обозначения: ECOG (PS) – соматический статус (Performance Status) по шкале ECOG; ЗНО – злокачественные новообразования; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БАТР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов; НМГ – низкомолекулярные гепарины; иХа – ингибиторы Ха фактора.		

Оценка клинико-лабораторных показателей:

Группа 1 (цисплатин): артериальное давление, сывороточный креатинин, рСКФ по формуле СКD-EPI (2012), суточная альбуминурия;

Группа 2 (анти-VEGF препараты): артериальное давление, сывороточный креатинин, рСКФ по формуле СКD-EPI (2012), суточная альбуминурия, гемоглобин, тромбоциты, шистоциты, лактатдегидрогеназа, D-димер.

Содержание биомаркеров в моче оценивали в средней порции утренней мочи с помощью иммуноферментного анализа:

Группа 1 (цисплатин): NGAL («BioVendor», Чехия), KIM-1 («RayBio», США).

Группа 2 (анти-VEGF препараты): NGAL («BioVendor», Чехия), KIM-1 («RayBio», США), NIF-1α («RayBio», США), нефрин («Cloud Clone», США).

Забор образцов осуществляли до начала терапии и в динамике через 1, 2, 4 и 8 недель от начала терапии (в пяти точках).

Для оценки проявлений нефротоксичности в течение 8 недель терапии (острой болезни почек) оценивали частоту развития острого почечного повреждения согласно критериям KDIGO 2012г. и число случаев снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Через 6 и 9 месяцев от начала терапии оценивали частоту тяжелой нефротоксичности (протеинурии более 1 г/сут и снижения СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) и неконтролируемой артериальной гипертензии, потребовавших отмены препарата.

Результаты

Динамика лабораторных показателей и биомаркеров при лечении цисплатином (Группа 1)

В группе 1 (цисплатина) повышение креатинина в 1,5 раза выше нормы в течение 7 дней отмечено у 9 (18%) пациентов, что соответствовало 1 стадии острого почечного повреждения согласно критериям KDIGO. При последующем наблюдении пациентов с ОПП 1 стадии дальнейшего ухудшения функции почек не было выявлено. При последующих введениях препарата пациентам с нарастанием креатинина увеличивали водную нагрузку, в связи с чем у 3 пациентов отмечалось восстановление функции почек, а у 6 наблюдалось дальнейшее повышение креатинина и снижение СКФ. ОПП 2 и 3 стадий зафиксировано не было. Повышение креатинина выше референсных значений выявлено у 36% пациентов – через 2 недели, у 68% пациентов – через 4 недели и у 96% пациентов – через 8 недель после начала терапии. Однако у большинства больных небольшое повышение креатинина сыворотки не соответствовало критериям тяжелой нефротоксичности (3-4 степень по Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0.) и не требовало отмены препарата (Рисунок 1).

Статистически значимое снижение расчетной СКФ (рСКФ) по формуле СКД-ЕРІ менее 60 мл/мин/1,73 м² на 8 неделе лечения обнаружено у 11 (22%) больных. Медиана рСКФ в группе составила 93,5 (IQR 80,3-106,0) мл/мин/1,73 м² до начала лечения и 78,0 (IQR 63,5-91,5) мл/мин/1,73 м² через 8 недель лечения (Рисунок 2).

Помимо повышения креатинина и снижения рСКФ отмечено небольшое нарастание альбуминурии в течение 8 недель терапии, однако повышение уровня альбуминурии не было клинически значимым: медиана составила 10,9 (IQR 7,85-14,7) мг/сут и 23,6 (IQR 18,9-28,8) мг/сут до начала лечения и через 8 недель, соответственно (Рисунок 2).

Таким образом, случаи ОПП и снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² к 8 неделе терапии цисплатином, которые можно объединить термином острая болезнь почек, отмечены у 34% больных (n=17).

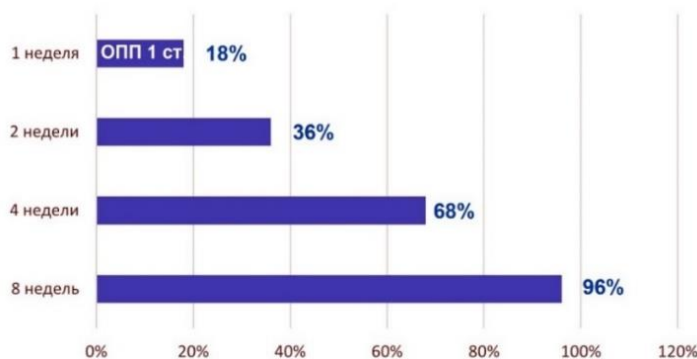


Рисунок 1 – Нарастание уровня креатинина в течение 8 недель от начала лечения в Группе 1 (цисплатин)

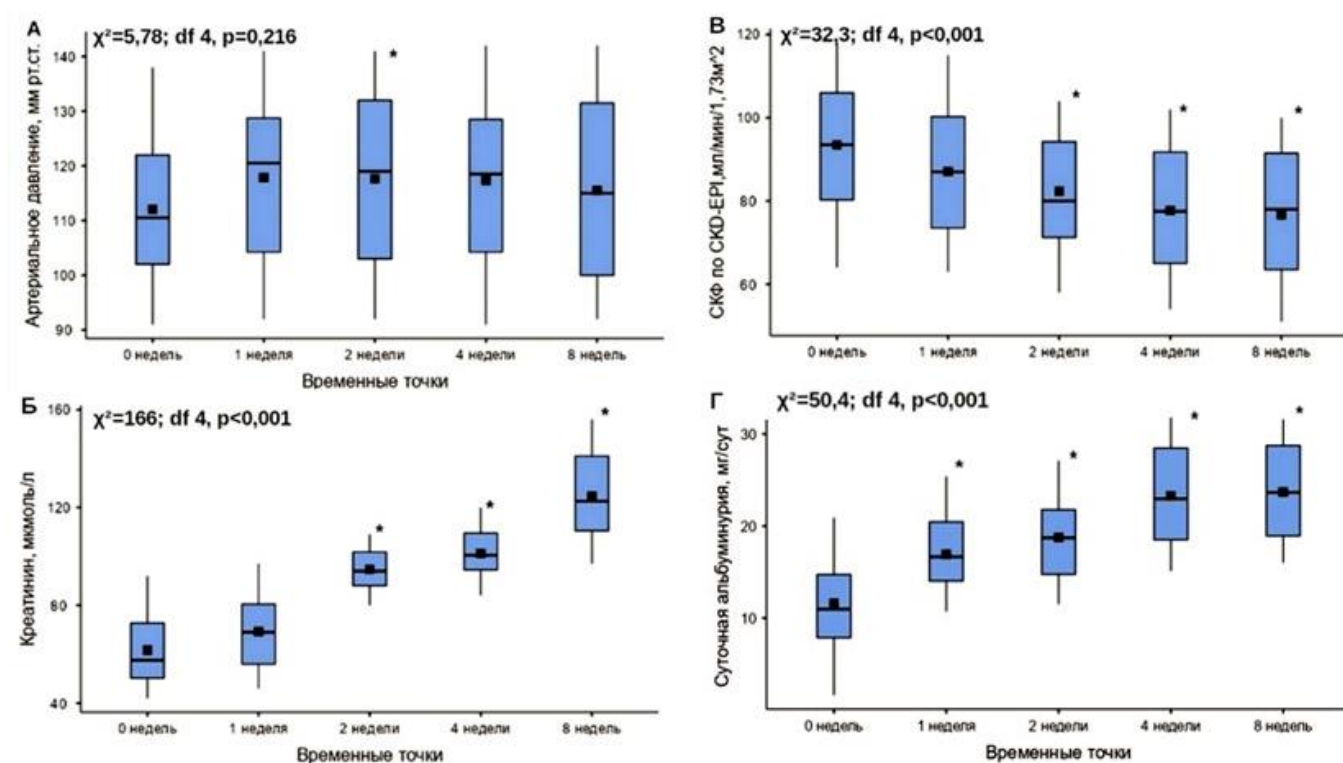


Рисунок 2 - Динамика показателей артериального давления, почечной функции и суточной альбуминурии в Группе 1 (цисплатин)

У большинства больных с постепенным снижением СКФ до уровня менее 60 мл/мин к 8 неделе терапии почечная дисфункция была более стойкой и прогрессировала при продолжении лечения цисплатином, что потребовало отмены препарата: через 6 месяцев - у 24%, через 9 месяцев – у 46% пациентов.

Для оценки интенсивности процессов раннего повреждения почки цисплатином была прослежена динамика молекулярных маркеров канальцевого повреждения NGAL и KIM-1 в моче по сравнению с исходным. Выявлено нарастание уровня NGAL в моче, при этом статистически значимое увеличение отмечено уже через 1 неделю после введения

цисплатина ($p < 0,001$). До начала лечения медиана уровня NGAL в моче составила $1,00 \times 10^{-4}$ нг/мл, а через 8 недель терапии уровень NGAL в моче многократно превышал исходные значения и составил 160,0 (IQR 136,0-174,0) нг/мл (Рисунок 3).

Наряду с повышением NGAL через неделю после введения цисплатина выявлено также нарастание уровня KIM-1 в моче. До начала лечения KIM-1 в моче не определялся 0,00 пг/мл, а через 8 недель терапии отмечено увеличение уровня KIM-1 в моче до 509,00 (IQR 435,0-572,0) пг/мл, $p < 0,001$ (Рисунок 3).

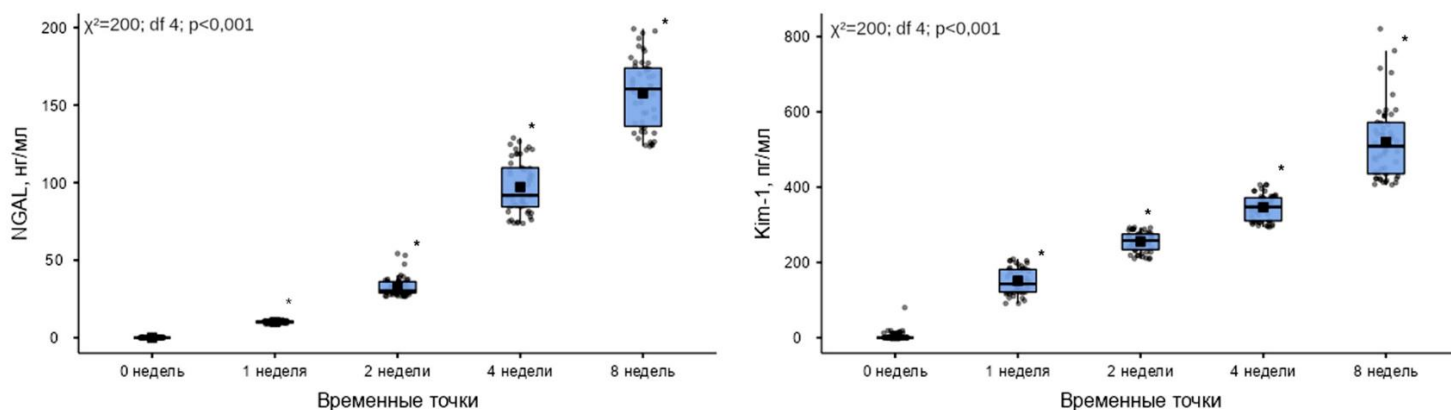


Рисунок 3 - Динамика мочевых маркеров почечного повреждения NGAL и KIM-1 в Группе 1

Оценка влияния различных факторов на риск развития нефротоксичности цисплатина (ОБП) в сроки до 8 недели терапии проведена при помощи многофакторного регрессионного анализа. Не было выявлено достоверного самостоятельного влияния возраста, пола, локализации/распространенности опухоли, препарата-компаньона, курения, наличия сердечно-сосудистых заболеваний и дозы препарата на риск развития нефротоксичности. При этом независимыми факторами риска нефротоксичности цисплатина к 8-ой неделе терапии являлись увеличение NGAL в моче более 10,743 нг/мл и KIM-1 более 182,4 пг/мл. При оценке одновременно двух маркеров риск развития почечного повреждения увеличивается в 8,636 раз (Рисунок 4).

Для оценки чувствительности и специфичности NGAL и KIM-1 как ранних биомаркеров прогнозирующих нефротоксичность был проведен ROC-анализ для каждого фактора (Таблица 2). Площадь под кривой объединенной модели, включающей оба маркера (NGAL, KIM-1), составляет 0,958 [95%ДИ 0,889-1,000], $p = 0,0001$, чувствительность 90,9%, специфичность 99,8%. Таким образом, нарастание уровня мочевых NGAL и KIM-1 позволяет выявить почечное повреждение в более раннем периоде, на 1-2 недели раньше стандартных показателей (креатинина и СКФ).

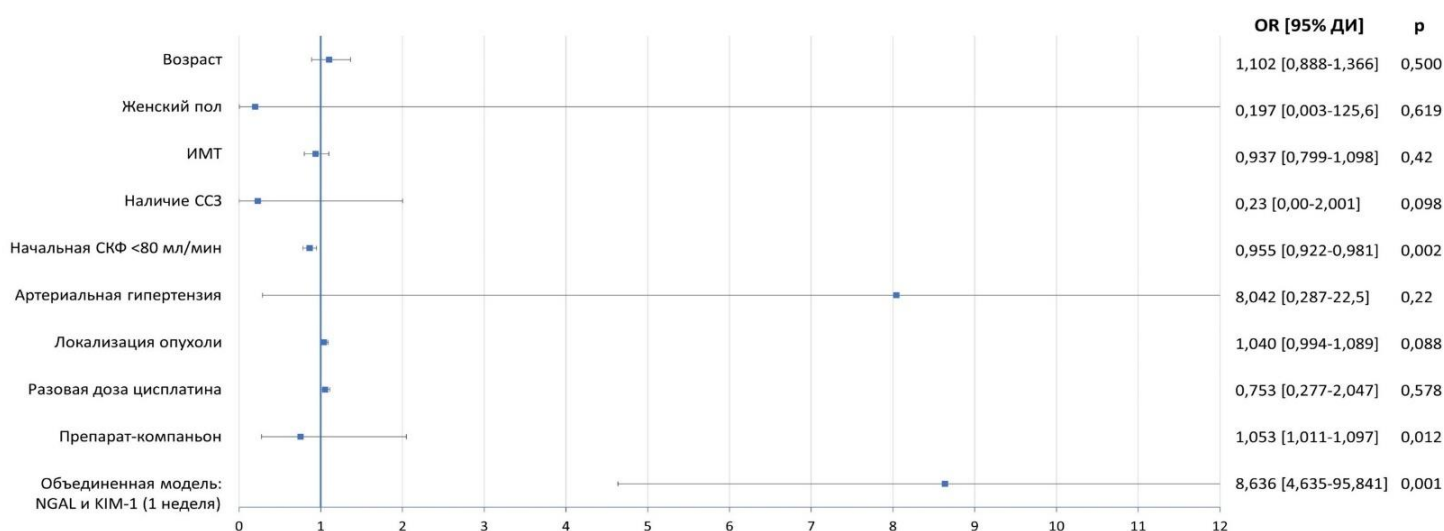


Рисунок 4 – Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов риска нефротоксичности цисплатина через 8 недель терапии (forest plot отношения шансов нефротоксичности)

Таблица 2 - Информативность биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче для прогнозирования снижения рСКФ через 8 недель терапии

	Cut-off	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV	AUC	Индекс Юдена
NGAL 1 неделя	10,743 нг/мл	90,9%	94,9%	83,3%	97,4%	0,96	0,858
KIM-1 1 неделя	182,4 пг/мл	90,9%	94,9%	83,3%	97,4%	0,96	0,858

Условные обозначения:

AUC – area under the curve; cut-off – точка отсечения, NPV - предсказательная ценность отрицательного результата; PPV - предсказательная ценность положительного результата

Динамика лабораторных показателей и биомаркеров при лечении анти-VEGF препаратами (Группа 2)

В группе 2 (анти-VEGF препаратов) повышение уровня креатинина в течение 1-ой недели более чем в 1,5 раза отмечено только у 3 (6%) пациентов, что соответствует 1 стадии острого повреждения почек по критериям KDIGO. Более тяжелых стадий ОПП выявлено не было. У больных с ОПП было зарегистрировано дальнейшее прогрессирование почечной дисфункции и снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² к 8 неделе терапии анти-VEGF препаратами.

Отмечалось увеличение количества больных с повышением креатинина сыворотки (выше референсных значений) при динамическом наблюдении (Рисунок 5).

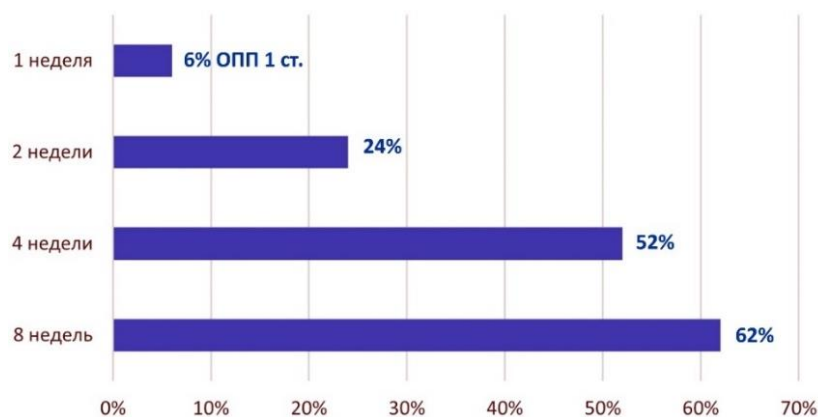


Рисунок 5 – Нарастание уровня креатинина в течение 8 недель от начала лечения в Группе 2 (анти-VEGF препараты)

В течение 8 недель терапии анти-VEGF препаратами значимое снижение рСКФ менее 60 мл/мин к 8-ой неделе лечения с дальнейшим риском ухудшения функции почек отмечено у 21 (42%) больного. Медиана рСКФ составила 90 (IQR 76,5-94,8) мл/мин/1,73 м² до начала лечения и 65 (IQR 57,0-74,8) мл/мин/1,73 м² через 8 недель терапии (Рисунок 6).

Таким образом, частота нефротоксичности (ОБП) у больных, получающих терапию анти-VEGF препаратами, к 8 неделе наблюдения составила 42% (n=21).

Достоверное повышение медианы систолического АД отмечено—с 4-ой недели терапии анти-VEGF препаратами ($p<0,001$), а к 8-ой неделе лечения артериальная гипертензия (выше 130/80 мм рт.ст.) была выявлена у 26 из 50 (52%) пациентов. Медиана САД во всей выборке пациентов составила 128 (IQR 121-137) мм рт.ст до начала терапии и 143 (IQR 132-153) мм рт.ст. через 8 недель наблюдения (Рисунок 6).

Кроме того, отмечена тенденция к постепенному увеличению суточной альбуминурии к 8-ой неделе лечения, однако альбуминурия в среднем не превышала 30 мг в сутки, в эти сроки ее повышение не было клинически значимым. Медиана альбуминурии во всей выборке пациентов составила: 16,3 (IQR 9,43-21,7) мг/сут до начала лечения и 23,2 (IQR 20,1-26,9) мг/сут через 8 недель лечения (Рисунок 6). Более высокие показатели протеинурии более 1 г/сут, потребовавшие отмены анти-VEGF препаратов, были зафиксированы позднее - к 6 и 9 месяцам лечения.

Через 6 месяцев препарат был отменен у 10%, через 9 месяцев – у 28% пациентов по причине тяжелой нефротоксичности (нарастание протеинурии более 1 г/сут и снижение рСКФ менее 30 мл/мин). Неконтролируемая артериальная гипертензия являлась причиной отмены у 6 и 14% пациентов в указанные сроки соответственно.

Наряду с признаками нефротоксичности у пациентов, получающих анти-VEGF препараты отмечено снижение гемоглобина, особенно резкое - через 2 недели терапии.

Медиана гемоглобина составила 132,0 (IQR 129,0–135,0) г/л до начала терапии и 105,0 (IQR 99,5–107,0) г/л через 8 недель (Рисунок 7, а). На 8-ой неделе лечения у всех пациентов была выявлена анемия, при этом снижение гемоглобина ниже 110 г/л наблюдалось у 48% больных.

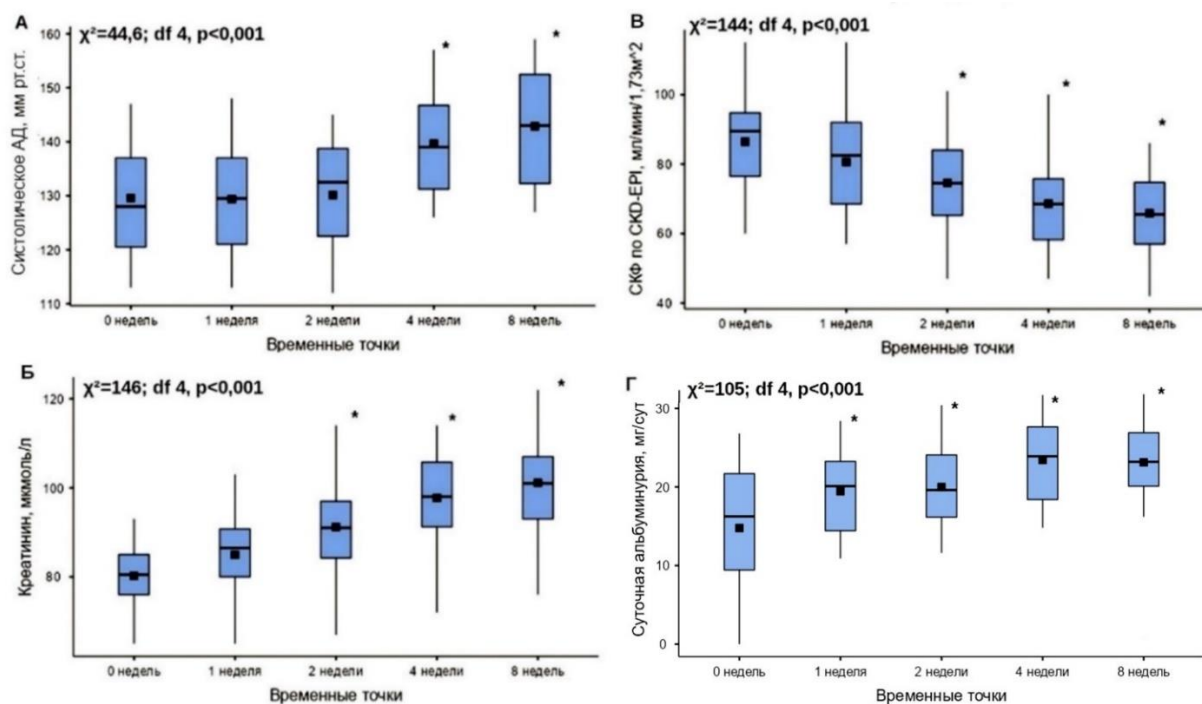


Рисунок 6 – Динамика показателей артериального давления и почечной функции в группе 2 (анти-VEGF)

Также наблюдалось постепенное увеличение количества шизоцитов в периферической крови (Рисунок 7, б). Медиана числа шизоцитов до начала терапии составила 0,7 (IQR 0,3–1,4) % до начала лечения и 3,4 (IQR 3,1–4,1) % через 8 недель терапии. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение медианы уровня тромбоцитов на 8-ой неделе лечения антиангиогенными препаратами (Рисунок 7, в).

Медиана количества тромбоцитов составила 348 (IQR 297–428) 10^3 /мкл до начала терапии и 277 (IQR 221–340) 10^3 /мкл через 8 недель терапии, то есть было выявлено снижение на 21% от начального уровня. В течение 8 недель терапии анти-VEGF препаратами продемонстрировано небольшое, но достоверное повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови (Рисунок 7, г). Медиана уровня ЛДГ составила 260 (IQR 204–295) Ед/л до начала лечения и 319 (IQR 262–390) Ед/л - через 8 недель после первого введения антиангиогенного препарата.

Через 8 недель от начала терапии зарегистрировано также достоверное повышение медианы D-димера выше референсных значений ($>0,5$ мкг/мл). Медиана уровня D-димера

составила 0,410 (IQR 0,230-0,600) мкг/мл до лечения и 0,509 (IQR 0,520-1,150) мкг/мл через 8 недель терапии (Рисунок 7, д).

Динамика факторов канальцевого повреждения (NGAL и KIM), подоцитарной дисфункции (нефрин) и HIF-1 α в моче также была оценена в течение 8 недель терапии анти-VEGF-препаратами. Достоверное повышение NGAL, KIM-1 и нефрина в моче отмечалось уже через неделю терапии, а HIF-1 α – через 2 недели терапии, то есть на несколько недель раньше, чем изменение показателей почечной дисфункции (Рисунок 8).

В исследовании не отмечено случаев острой ТМА, однако связь процессов почечного повреждения и ТМА продемонстрирована с помощью корреляционного анализа, который установил достоверные корреляции уровней биомаркеров в моче с показателями микроангиопатического гемолиза (уровнем гемоглобина, ЛДГ, D-димера, количеством шистоцитов) и тромбоцитов (Таблица 3). Таким образом, повышенные концентрации NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина в моче могут отражать процессы ишемии ткани почки и тромботической микроангиопатии сосудов почек уже на ранних этапах при лечении анти-VEGF препаратами.

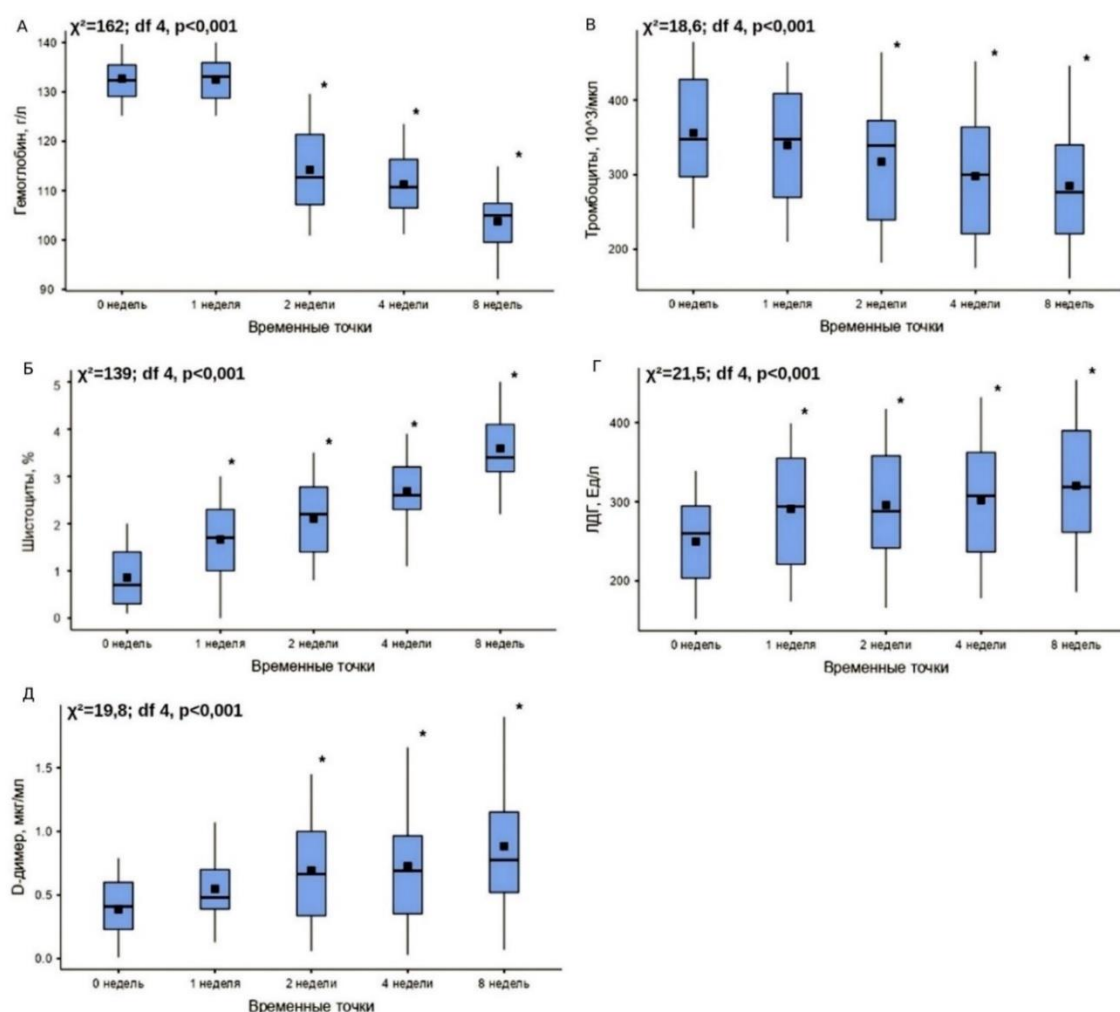


Рисунок 7 - Динамика лабораторных показателей в Группе 2 (анти-VEGF)

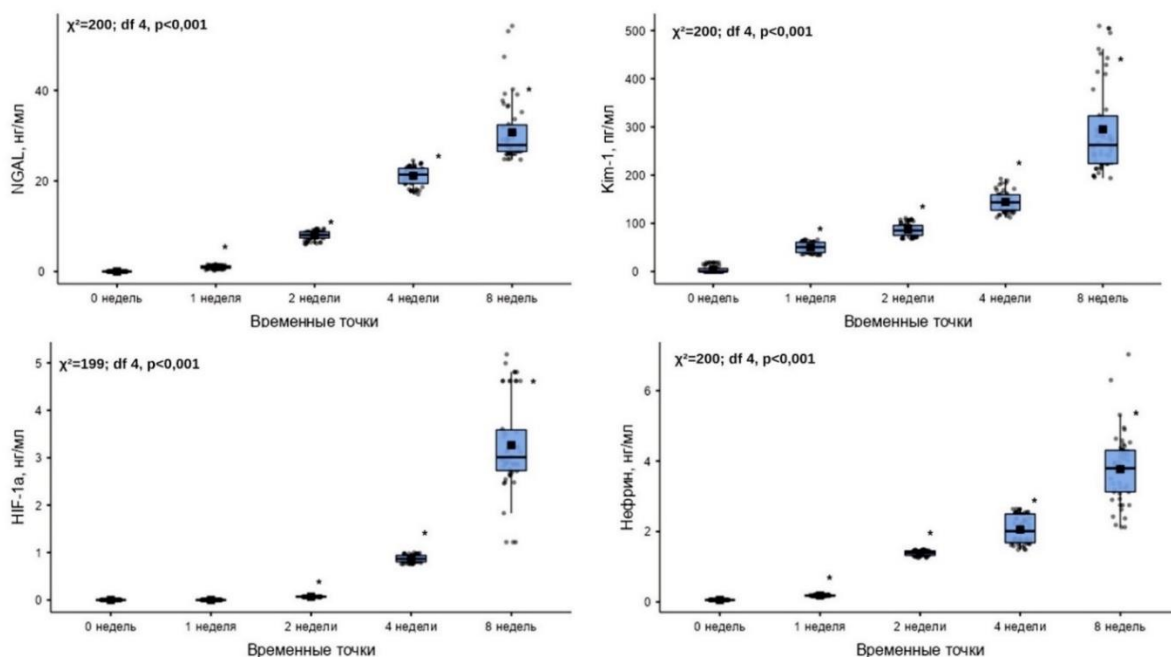


Рисунок 8 – Динамика мочевых маркеров NGAL ($p < 0,001$), KIM-1 ($p < 0,001$), HIF-1 α ($p < 0,001$) и нефрина ($p < 0,001$) в группе 2 (анти-VEGF)

Таблица 3 - Корреляции биомаркеров мочи с лабораторными показателями микроангиопатического гемоллиза на 8-ой неделе терапии анти-VEGF препаратами

Биомаркеры	Гемоглобин	Шистоциты	Тромбоциты	Лактатдегидрогеназа	D-димер
NGAL	$p=0,009$ $R_s = -0,367$	$p=0,003$ $R_s = 0,416$	$p < 0,001$ $R_s = -0,453$	$p=0,030$ $R_s = 0,306$	$p=0,026$ $R_s = 0,423$
KIM-1	$p=0,010$ $R_s = -0,360$	$p=0,003$ $R_s = 0,418$	$p < 0,001$ $R_s = -0,452$	$p=0,030$ $R_s = 0,304$	$p=0,028$ $R_s = 0,414$
HIF-1 α	$p=0,050$ $R_s = -0,367$	$p=0,002$ $R_s = 0,435$	$p < 0,001$ $R_s = -0,460$	$p=0,038$ $R_s = 0,294$	$p=0,026$ $R_s = 0,421$
Нефрин	$p=0,008$ $R_s = -0,372$	$p=0,003$ $R_s = 0,418$	$p=0,001$ $R_s = -0,448$	$p=0,030$ $R_s = 0,307$	$p=0,024$ $R_s = 0,426$

Условные обозначения:

p – показатель значимости; R_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

При проведении логистического регрессионного анализа установлено, что независимыми факторами риска нефротоксичности к 8-ой неделе наблюдения являются исходное снижение рСКФ ниже 80 мл/мин (повышает риск (OR) в 3,25 раз [95%ДИ 1,06-9,967]), наличие в анамнезе артериальной гипертензии (повышает риск в 1,5 раза [95%ДИ 1,135-1,990]). Наибольший показатель OR в многофакторной модели оценки риска нефротоксичности был определен в случае одновременного определения мочевых биомаркеров NGAL и KIM-1 через 1 неделю и HIF-1 α через 2 недели после введения препарата (Рисунок 9).

Напротив, благоприятными факторами, ассоциированными со стабильными показателями СКФ при лечении анти-VEGF препаратами, являлись нормальный уровень D-димера в течение всего времени наблюдения (OR 0,308 [95%ДИ 0,100-0,930]) и хорошая коррекция артериальной гипертензии с достижением целевых показателей артериального давления (<130/80 мм рт. ст.) OR 0,129 [95%ДИ 0,045–0,365] (Рисунок 9).

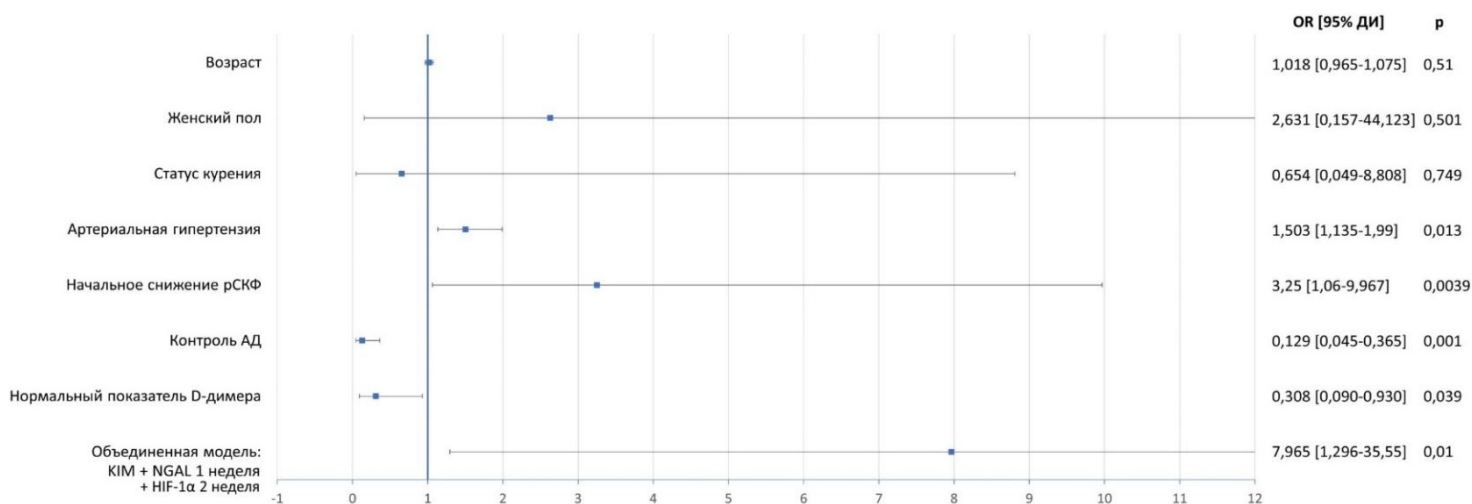


Рисунок 9 – Многофакторный логистический регрессионный анализ факторов риска нефротоксичности антиангиогенных препаратов (forest plot отношения шансов нефротоксичности)

При проведении ROC-анализа и оценке AUC показано, что исследованные биомаркеры обладают высокой чувствительностью и специфичностью для прогнозирования нефротоксичности при их оценке уже на 1-ой и 2-ой неделях от начала терапии. Информативность объединенной прогностической модели с включением биомаркеров мочи составляет AUC 0,828 [95%ДИ 0,679 -0,978], $p=0,003$ с чувствительностью 81,8% и специфичностью 77,8%. Определены соответствующие концентрации в моче - точки отсечения (cut-off), выше уровня которых риск нефротоксичности анти-VEGF препаратов значительно повышается (Таблица 4).

Таблица 4 - Информативность биомаркеров NGAL, KIM-1, NIF-1α и нефрина в моче для прогнозирования снижения рСКФ через 8 недель терапии

	Cut-off	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV	AUC	Индекс Юдена
NGAL 1 неделя	1,045 нг/мл	68,8%	67,8%	50,0%	82,1%	0,70	0,364
KIM-1 1 неделя	54,068 пг/мл	68,8%	61,8%	45,8%	80,7	0,69	0,305
Нефрин 1 неделя	0,184 нг/мл	68,8%	67,8%	50,0%	82,1%	0,70	0,364

Продолжение таблицы 4							
	Cut-off	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV	AUC	Индекс Юдена
HIF-1 α 2 недели	0,068 нг/мл	68,8%	67,8%	50,0%	82,1%	0,70	0,364

Условные обозначения:
AUC – area under the curve; Cut-off – точка отсечения, NPV - предсказательная ценность отрицательного результата;
PPV - предсказательная ценность положительного результата

Принимая во внимание данные о важности сохранения нормокоагуляции и уровня D-димера в процессе лечения, мы оценили значение антикоагулянтов в поддержании нормальной функции почек. Действительно, в группе пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, концентрации биомаркеров в моче были достоверно ниже (Рисунок 10), а отмена анти-VEGF препаратов вследствие тяжелой нефротоксичности происходила достоверно реже, чем в группе больных без антикоагулянтной терапии ($p=0,01$ точным критерием Фишера и $p=0,009$ при подсчете критерием χ^2): среди всех случаев отмены – 14 из 50 в группе без антикоагулянтов и 0 в группе с антикоагулянтами.

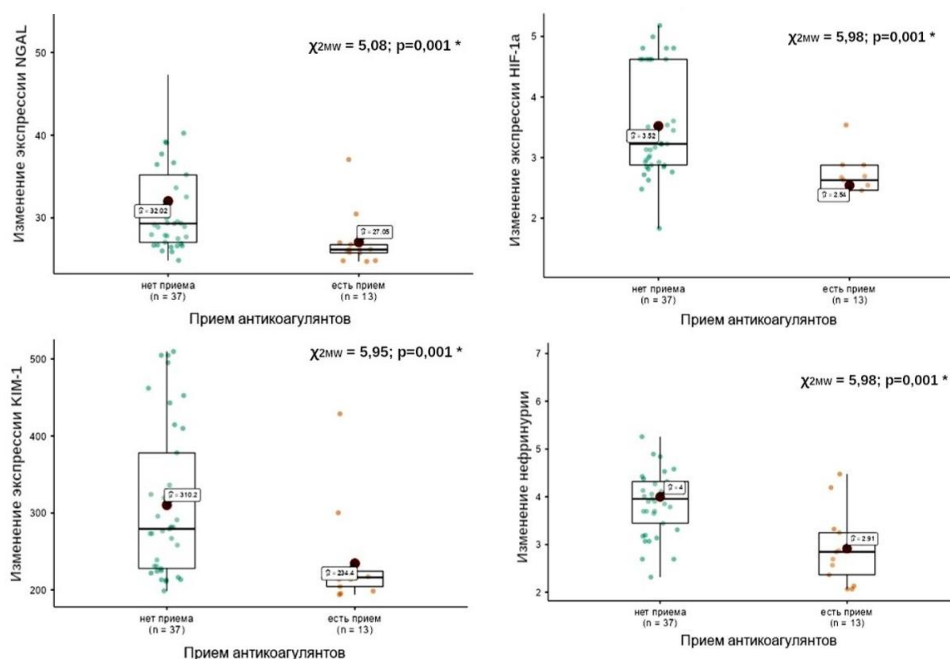


Рисунок 10 – Уровень биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина в моче через 8 недель от начала терапии в зависимости от применения антикоагулянтной терапии

Выводы

1. Развитие почечного повреждения через 8 недель терапии наблюдалось у 17 (34%) из 50 больных, получавших терапию цисплатином, и у 21 (42%) из 50 больных при применении антиангиогенных (анти-VEGF) препаратов. Тяжелая нефротоксичность привела к отмене цисплатина и анти-VEGF препаратов у 23 (46%) и 14 (28%) из 50 больных соответственно; влияния варианта антиангиогенного препарата, сопутствующей терапии или

локализации/распространенности опухолевого процесса на частоту почечного повреждения не выявлено.

2. Клинико-лабораторными проявлениями нефротоксичности через 8 недель терапии являлись снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² при лечении цисплатином и снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в сочетании с артериальной гипертензией и нарастанием альбуминурии при применении анти-VEGF препаратов. Ранними биомаркерами нефротоксичности цисплатина можно считать повышение уровня NGAL и KIM-1 в моче через неделю после начала терапии; а биомаркерами почечного повреждения при лечении анти-VEGF препаратами - повышение NGAL, KIM-1, нефрина и HIF-1 α в моче через 1-2 недели и дальнейшее нарастание через 4-8 недель терапии.

3. Повышенные концентрации в моче подоцитарного белка нефрина, фактора гипоксии HIF-1 α , а также маркеров канальцевого повреждения KIM-1 и NGAL, коррелирующие с лабораторными показателями микроангиопатического гемолиза (снижением гемоглобина, повышением уровня лактатдегидрогеназы сыворотки, количества шистоцитов периферической крови), отражают инициацию процессов тромботической микроангиопатии и ишемического повреждения ткани почки при лечении анти-VEGF препаратами; повышение концентраций в моче NGAL и KIM-1 в процессе лечения цисплатином обусловлено его токсическим действием на клетки канальцев.

4. Факторами риска нефротоксичности антиангиогенных препаратов являются исходное снижение скорости клубочковой фильтрации менее 80 мл/мин, наличие артериальной гипертензии, повышение концентрации в моче KIM-1, NGAL, нефрина через 1 неделю HIF-1 α через 2 недели от начала терапии (OR 7,965 [95%ДИ 1,296–35,55], $p=0,01$). Риск нефротоксичности цисплатина увеличивается в 8,636 раза ([95%ДИ 4,635–95,84], $p=0,001$) к 8-ой неделе лечения при повышении уровня NGAL и KIM-1 в моче через 1 неделю после начала терапии.

5. Благоприятными факторами, ассоциированными с сохранением нормальной функции почек и стабильными показателями СКФ при лечении антиангиогенными препаратами, являлись достижение целевых показателей артериального давления OR 0,129 ([95%ДИ 0,045–0,365], $p=0,001$) и референсных значений D-димера OR 0,308 ([95%ДИ 0,090 – 0,930], $p=0,039$) в течение всего срока наблюдения; применение антикоагулянтных препаратов с целью профилактики тромботических осложнений ассоциировано с более медленным темпом нарастания мочевых биомаркеров и меньшим риском отмены анти-VEGF препаратов в связи с тяжелой нефротоксичностью.

Практические рекомендации

1. При лечении цисплатином и анти-VEGF препаратами необходим регулярный контроль функции почек с оценкой расчетной СКФ и оценка уровня в моче ранних биомаркеров почечного повреждения (NGAL, KIM-1, HIF-1 α , нефрина);
2. При лечении цисплатином концентрация биомаркеров мочи, свидетельствующая о риске ухудшения функции почек, составляет более 10,743 нг/мл для NGAL и более 82,4 пг/мл для KIM-1 через неделю от начала терапии. Для анти-VEGF препаратов риск нефротоксичности увеличивается при превышении концентрации NGAL в моче более 1,045 нг/мл, KIM-1 >54,068 пг/мл, HIF-1 α >0,065 нг/мл, нефрина >0,184 нг/мл. В случае раннего (через 1-2 недели) повышения биомаркеров в моче требуются более частые исследования креатинина сыворотки, СКФ (1 раз в 1-2 недели) и измерения артериального давления;
3. В группу риска развития нефротоксичности анти-VEGF препаратов можно отнести пациентов с недостаточным контролем артериальной гипертензии и исходным снижением СКФ <80 мл/мин/1,73 м²; при выявлении факторов риска и ранних признаков нефротоксичности следует пересмотреть схему химиотерапии, исключить нефротоксичные препараты и оценить степень коррекции артериальной гипертензии;
4. У больных, входящих в группу риска нефротоксичности, наряду с рутинными тестами коагулограммы и оценкой по шкале Khorana следует включать в план обследования D-димер для определения риска тромботических осложнений, что позволит принять решение о своевременном назначении антикоагулянтной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чеботарева, Н. В. Клинико-лабораторные признаки и факторы риска нефротоксичности антиангиогенных противоопухолевых препаратов / Н. В. Чеботарева, К. С. Гречухина, Л. Г. Жукова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 6. – С. 661–666.
2. Гречухина, К. С. Нефротоксичность, индуцированная антиангиогенными противоопухолевыми препаратами / К. С. Гречухина, Н. В. Чеботарева, Т. Н. Краснова // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 6. – С. 93–98.
3. Чеботарева, Н. В. Факторы, уменьшающие нефротоксичность анти-VEGF противоопухолевых препаратов / Н. В. Чеботарева, К. С. Гречухина, Л. Г. Жукова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31. – № 1. – С. 56–61.
4. Chebotareva, N. Early biomarkers of nephrotoxicity associated with the use of anti-VEGF drugs / N. Chebotareva, K. Grechukhina., V. McDonnell [et al.] // Biomedical Reports. – 2022. – Vol. 16. – № 6. – P. 1–10.

5. Гречухина, К. С. NGAL и KIM-1 – ранние мочевые биомаркеры нефротоксичности, опосредованной цисплатином: обсервационное исследование / К. С. Гречухина, Н. В. Чеботарева, Л. Г. Жукова [и др.] // Современная онкология. – 2022. – Т. 24. – № 1. – С. 119–124.

6. Гречухина, К. С. Ранние биомаркеры нефротоксичности анти-VEGF противоопухолевых препаратов / К. С. Гречухина, Н. В. Чеботарева, Л. Г. Жукова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 6. – С. 725–730.

Гречухина Катерина Сергеевна (Российская Федерация)

Клиническое значение маркеров нефротоксичности, индуцированной применением цисплатина и антиангиогенных противоопухолевых препаратов

В работе продемонстрирована возможность использования мочевых биомаркеров нефротоксичности в процессе лечения цисплатином и анти-VEGF препаратами. Показано, что значимое повышение NGAL и KIM-1 в моче уже через неделю от начала терапии отражает прогрессирующее повреждение канальцев почек и нефротоксичность цисплатина и анти-VEGF препаратов. В группе, получающей анти-VEGF препараты, установлено также повышение уровня нефрина в моче как следствие подоцитарного повреждения, и HIF-1 α - в результате нарастающей ишемии паренхимы почки. В этой группе больных выявлена взаимосвязь степени почечного повреждения и показателей микроангиопатического гемолиза (снижения гемоглобина, повышения количества шистоцитов и уровня ЛДГ), а также снижение числа тромбоцитов и повышение D-димера, свидетельствующие о сопряженности процессов тромботической микроангиопатии и почечного повреждения.

Нарастание NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина в моче опережает повышение креатинина сыворотки и снижение СКФ на 2-3 недели, и следовательно эти факторы могут являться ранними биомаркерами почечного повреждения. Установлена высокая информативность биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина для прогнозирования нефротоксичности цисплатина и анти-VEGF препаратов, их использование в клинической практике позволит выделить группу высокого риска нефротоксичности для тщательного наблюдения и коррекции терапии.

Кроме того, выявлены независимые клинические и лабораторные предикторы нефротоксичности: недостаточная коррекция артериального давления и исходное снижение скорости клубочковой фильтрации. Для цисплатина рассчитана разовая доза, при превышении которой возрастает риск необратимого почечного повреждения. Особый акцент в лечении в группах высокого риска в группе VEGF-препаратов необходимо делать на контроле артериального давления, мониторинговании и коррекции коагуляционных

нарушений. На основании полученных результатов выдвинуто предположение, что антикоагулянтная терапия может уменьшать нефротоксичность этих препаратов.

Grechukhina Katerina Sergeevna (Russian Federation)

The clinical significance of markers of nephrotoxicity induced using cisplatin and antiangiogenic anticancer drugs

The research demonstrates the possibility of using urinary biomarkers of nephrotoxicity during treatment with cisplatin and anti-VEGF drugs. It has been shown that a significant increase in NGAL and KIM-1 in the urine as early as a week after the start of therapy reflects progressive damage to the kidney tubules and nephrotoxicity of cisplatin and anti-VEGF drugs. In the group receiving anti-VEGF drugs, there was also an increase in the level of nephrin in the urine as a result of podocyte damage, and HIF-1 α - as a result of increasing ischemia of the kidney parenchyma. In this group of patients, a correlation was found between the degree of renal damage and indicators of microangiopathic hemolysis - a decrease in hemoglobin, an increase in the number of schistocytes and the level of LDH, as well as the decrease of platelets and increase of D-dimer, indicating the conjugation of the processes of thrombotic microangiopathy and renal damage.

Increases in urinary NGAL, KIM-1, HIF-1 α , and nephrin outpace increases in serum creatinine and decreases in GFR by 2–3 weeks, and therefore these factors may be early biomarkers of kidney damage. The high information content of NGAL, KIM-1, HIF-1 α and nephrin biomarkers for predicting the nephrotoxicity of cisplatin and anti-VEGF drugs has been established, their use in clinical practice will allow us to identify a high-risk group for nephrotoxicity for careful monitoring and correction of therapy.

In addition, independent clinical and laboratory predictors of nephrotoxicity were identified: insufficient correction of blood pressure and an initial decrease in glomerular filtration rate. For cisplatin, a single dose is calculated, above which the risk of irreversible renal damage increases. The emphasis in the treatment of high-risk groups in the group of VEGF drugs should be placed on the control of blood pressure, monitoring and correction of coagulation disorders. Based on these results, it has been suggested that anticoagulant therapy can reduce the nephrotoxicity of these drugs.