

Алимов Артемий Андреевич

**НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО
ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С ЕДИНСТВЕННОЙ
ПОЧКОЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.13. Урология и андрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре онкологии и рентгенорадиологии им. академика В.П. Харченко федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Титов Константин Сергеевич
Епифанова Майя Владимировна

Официальные оппоненты:

Матвеев Всеволод Борисович - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по инновационной деятельности, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Яровой Сергей Константинович - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита состоится « » апреля 2026 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета, ПДС 0300.026 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300026>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Епифанова Майя Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Почечноклеточный рак (ПКР) встречается у 2,3% населения мира по данным международного агентства по изучению рака. Каждый третий пациент с ПКР умирает от данного злокачественного новообразования (World Health Organization, 2022).

Подходы к лекарственной терапии метастатического ПКР претерпели значительные изменения за последние 20 лет. Таргетные и иммунные препараты активно внедрены в клиническую практику онколога после значимых научных открытий в области молекулярной генетики и иммунологии и рандомизированных исследований (Волкова М.И. и соавт., 2024; Powles T. Et al., 2025). Моноклональные антитела, применяемые в лечении почечноклеточного рака, обладают иным профилем токсичности, нежели классическая цитостатическая химиотерапия при солидных опухолях и гемобластозах (El Rassy E. et al., 2022).

На сегодняшний день большинство клинических исследований в онкологии посвящено выбору максимально эффективной и безопасной комбинации лекарственных препаратов с оптимальной последовательностью линий терапии у онкологических пациентов с метастатическим процессом. Однако, при этом имеется немного научных работ посвященных изучению токсичности комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов с ЗНО, в частности с распространенными стадиями почечноклеточного рака на фоне хронической болезни почек, и особенно у пациентов с одной почкой (ранее перенесших одностороннюю нефрэктомия), что и обуславливает своевременность и актуальность темы данного диссертационного исследования.

Степень разработанности темы. Неоднократно принимались попытки изучить влияние различных факторов на прогноз при выборе тактики лекарственного лечения пациентов с распространенным ПКР, но, как правило, все модели рекомендовали анализ времени с момента постановки диагноза до диссеминации опухоли, оценку уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, кальция сыворотки, учет количества метастазов, органов с метастазами и оценку общего соматического статуса по шкале Карновского или ECOG (Ko J. et al., 2014; Attalla K. et al., 2020). Существенным недостатком всех этих моделей является то, что они были разработаны в эру мультикиназных ингибиторов и ни одна из них не предполагала оценку фильтрационной функции почки, а также ее анализ на фоне иммунотерапии и комбинированных режимов.

Настоящее исследование посвящено изучению нефротоксичности 2-х наиболее часто применяемых схем комбинированной лекарственной терапии у пациентов с метастатическим ПКР неблагоприятной и промежуточной групп

прогноза. Особенностью данного исследования является изучение и сравнение нефротоксичности двух, наиболее часто используемых, комбинированных схем первой линии системной лекарственной терапии распространенного ПКР у пациентов с единственной почкой. Поскольку отдельного сравнения нефротоксичности на фоне лекарственных комбинаций у пациентов ПКР с единственной почкой до сих пор не проводилось (Perazella M.A. et al., 2019).

Цель исследования – выявление нефротоксичности и оценка факторов ее риска при первой линии комбинированных режимов противоопухолевой лекарственной терапии метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости хронической болезни почек и ее стадию у пациентов с распространенным почечноклеточным раком до и после односторонней нефрэктомии с последующей лекарственной терапией.

2. Изучить выраженность нефротоксичности на фоне первой линии комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб+ ниволумаб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой.

3. Оценить нефротоксичность на фоне первой линии иммунотаргетной терапии (пембролизумаб+акситиниб) у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию.

4. Выявить значимые факторы, повышающие риски развития нефротоксичности на фоне проведения комбинированных режимов лекарственной терапии, у пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой.

Научная новизна исследования. Впервые оценена выраженность нефротоксичности при первой линии комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб+ниволумаб) и иммунотаргетной терапии (пембролизумаб+акситиниб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой. Впервые определены факторы риска развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим почечноклеточным раком, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость исследования заключается в полученных дополнительных фундаментальных данных об изменении фильтрационной функции почки на фоне современных комбинированных режимов противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию по поводу основного заболевания. Практическая значимость исследования заключается в оценке риска

развития нефротоксичности у пациентов метастатическим ПКР с единственной почкой с учетом скорости клубочковой фильтрации при выборе варианта комбинированного режима лекарственной терапии. Выявлено, что иммунотаргетная терапия (пембролизумаб+акситиниб) является безопасной для всех групп прогноза у пациентов ПКР с единственной почкой. Выявлены факторы риска развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов ПКР после односторонней нефрэктомии.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в виде ретроспективного исследования. В него включены 100 пациентов ПКР, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомию по поводу III-IV стадии основного заболевания и получавших при отдаленных метастазах 1-ю линию комбинированных режимов лекарственной терапии в онкологическом центре ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ в период с 2020 по 2023 годы. Использовались архивные данные из историй болезни и амбулаторных карт пациентов из единой медицинской информационной системы (ЕМИАС). Перед началом исследования после поиска и анализа данных мировой и отечественной литературы была сформулирована научная гипотеза и цель исследования, для подтверждения и реализации гипотезы ретроспективно были собраны и проанализированы клиничко-лабораторные данные пациентов с ПКР до и после хирургического лечения (односторонняя нефрэктомия) и далее, при прогрессировании заболевания, до и в процессе 1-й линии лекарственной терапии (2 комбинированных режима). Изучено изменение фильтрационной функции почек от диагностики ПКР и до первой линии лекарственной терапии, а также выполнена современная статистическая обработка материала с программным обеспечением RStudio (версия R 4.3.3).

Положения, выносимые на защиту:

1. У большинства пациентов (80%) с распространенными стадиями почечноклеточного рака до односторонней нефрэктомии и после нее с дальнейшей лекарственной терапии отмечается хроническая болезнь почек с преобладанием 2-3а стадии.

2. На фоне первой линии комбинированной иммунотерапии (ипилимуаб + ниволумаб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой отмечалась более выраженная нефротоксичность по сравнению с пациентами, которым проводилась иммунотаргетная терапия (пембролизумаб + акситиниб).

3. Факторами, повышающие риск развития нефротоксичности на фоне первой линии комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой являются: мужской пол, возраст старше 60 лет, хроническая болезнь почек 3-4 стадии и низкая скорость клубочковой фильтрации до начала лекарственной терапии.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты диссертационной работы Алимова Артемия Андреевича используются в практической работе дневного и круглосуточного стационаров лекарственной терапии онкологического центра ГБУЗ ММНKC им. С. П. Боткина ДЗМ. Использование результатов диссертационной работы позволило повысить эффективность деятельности онкологической службы в городе Москва и более успешно решать задачи по развитию персонализированного подхода к лекарственной терапии метастатического рака почки. Результаты диссертационной работы внедрены в практику деятельности университета. В частности, в курс лекций по лекарственной терапии солидных опухолей кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. акад. В.П. Харченко и в курс лекций по хронической болезни почек кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МИ РУДН.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Дизайн диссертационной работы представляет собой ретроспективное исследование. Статистическая значимость результатов данной работы обеспечивается репрезентативностью исследуемой когорты с включением 100 пациентов. В ходе диссертационного исследования применялись современные методы лабораторной и инструментальной диагностики обследования при раке почки. Оценка нефротоксичности проводилась по снижению фильтрационной функции почки. Так как в обеих группах исследования все пациенты с одной почкой и на данный момент нет критериев нефротоксичности для этой подгруппы были предложены следующие условия оценки:

- Развитие острого почечного повреждения (ОПП) в ходе лечения, которое определяется как повышение уровня креатинина сыворотки в $\geq 1,5$ раза от исходного уровня, которое известно или предположительно произошло в течение предыдущих 7 дней; или повышение уровня креатинина сыворотки на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов; или олигурия (объем мочи $< 0,5$ мл/кг в час в течение 6 часов).

- Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) ниже 60 у пациентов с исходным уровнем pСКФ более 60 мл/мин/1,73 м²: pСКФ -определяли по формуле СКD-EPI.

- Ухудшение стадии ранее присутствовавшей ХБП в соответствии с классификацией стадий ХБП по уровню pСКФ.

Результаты диссертационного исследования были доложены на XXIX Российском онкологическом конгрессе по проблемам онкологии 11-13 декабря 2025 года.

Апробация диссертации состоялась 14 октября 2025 года на совместном заседании кафедры онкологии и рентгенорадиологии им. академика В.П. Харченко,

кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии МИ РУДН имени Патриса Лумумбы.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 117 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка и списка сокращения. Диссертация иллюстрирована 35 рисунками и 24 таблицами. Литературный список содержит 14 отечественных и 72 зарубежных источника.

Личный вклад. Автором был разработан дизайн исследования, сформулирована цель и задачи. Самостоятельно автором выполнена основная работа на всех этапах исследования: анализ отечественной и зарубежной литературы с последующим написанием обзора литературы, а также произведен сбор и формирование базы данных. Автор самостоятельно провел анализ полученных результатов, а личный вклад автора в статьи, написанные в соавторстве, составляет не менее 80%.

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует п. 5 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов» и п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов» паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) и п. 1 «Исследования по изучению этиологии, патогенеза и распространенности урологических и андрологических заболеваний (новообразования)» паспорта специальности 3.1.13. Урология и андрология (медицинские науки).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы в журналах из перечня рецензируемых научных изданий ВАК Министерства образования и науки РФ, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено на клинической базе кафедры онкологии и рентгенорадиологии имени академика В.П. Харченко Медицинского института РУДН в ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» ДЗМ. Диссертация выполнена в виде ретроспективного исследования и состояла из 2-х последовательных этапов.

На первом этапе были проанализированы частота и стадии ХБП у 56 пациентов с IV стадией ПКР исходно до проведения односторонней нефрэктомии.

Далее на втором этапе исследования были проанализированы те же 56 пациентов с IV стадией с включением 44 пациентов с ПКР III стадии после перенесенной односторонней нефрэктомии, все они были разделены на 2 группы, в зависимости от режима противоопухолевой лекарственной терапии (всего 100 пациентов).

Показания к назначению лекарственной терапии определялись по результатам комплексного обследования и по показаниям дополнительной патоморфологической верификации (компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастным усилением, МРТ органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастным усилением, МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением). Рентгенологический контроль эффективности лечения осуществлялся каждые 12 недель.

1-я группа: 50 пациентов получали комбинированную иммунотерапию по схеме ипилимумаб + ниволумаб в 1-й линии. Ипилимумаб вводился 1 раз в 3 недели, исходя из расчета 1 мг на кг совместно с ниволумабом, исходя из расчета 3 мг на кг - 4 раза. Время внутривенной капельной инфузии составляло 90 минут. Для разведения рекомендуется использовать физиологический раствор 0,9% хлорида натрия или 5% раствор глюкозы (декстрозы) до концентрации от 1 до 4 мг/дл. После 4-х совместных введений ниволумаб вводился в режиме 1 раз в 2 недели в той же дозе. Для инфузии использовали систему со стерильным, апиrogenным фильтром с диаметром пор от 0,2 до 1,2 мкм и низким коэффициентом связывания белка. Фильтрационная функция единственной почки оценивалась на протяжении 28 недель комбинированной терапии после каждого курса введения препаратов (суммарно 12 введений).

2-я группа: 50 пациентов получили иммунотаргетную терапию пембролизумабом + акситинибом в 1-й линии. Акситиниб принимался перорально 2 раза в день по 5 мг. Пембролизумаб вводился в\в капельно 1 раз в 3 недели, исходя из расчета 2 мг на кг или 200 мг единократно. Время внутривенной капельной инфузии составляло 30 минут. Фильтрационная функция единственной почки оценивалась на протяжении 28 недель комбинированной терапии после каждого курса введения препаратов (суммарно 10 введений). Сравнительный анализ нефротоксичности лечения генерализованного ПКР у пациентов с единственной почкой на фоне двух режимов комбинированной лекарственной терапии проводился на протяжении 28 недель. Данный временной интервал соответствовал 12-ти введениям препаратов в первой группе и 10-ти введениям во второй группе. Графическое представление дизайна исследования показано на Рисунке 1.

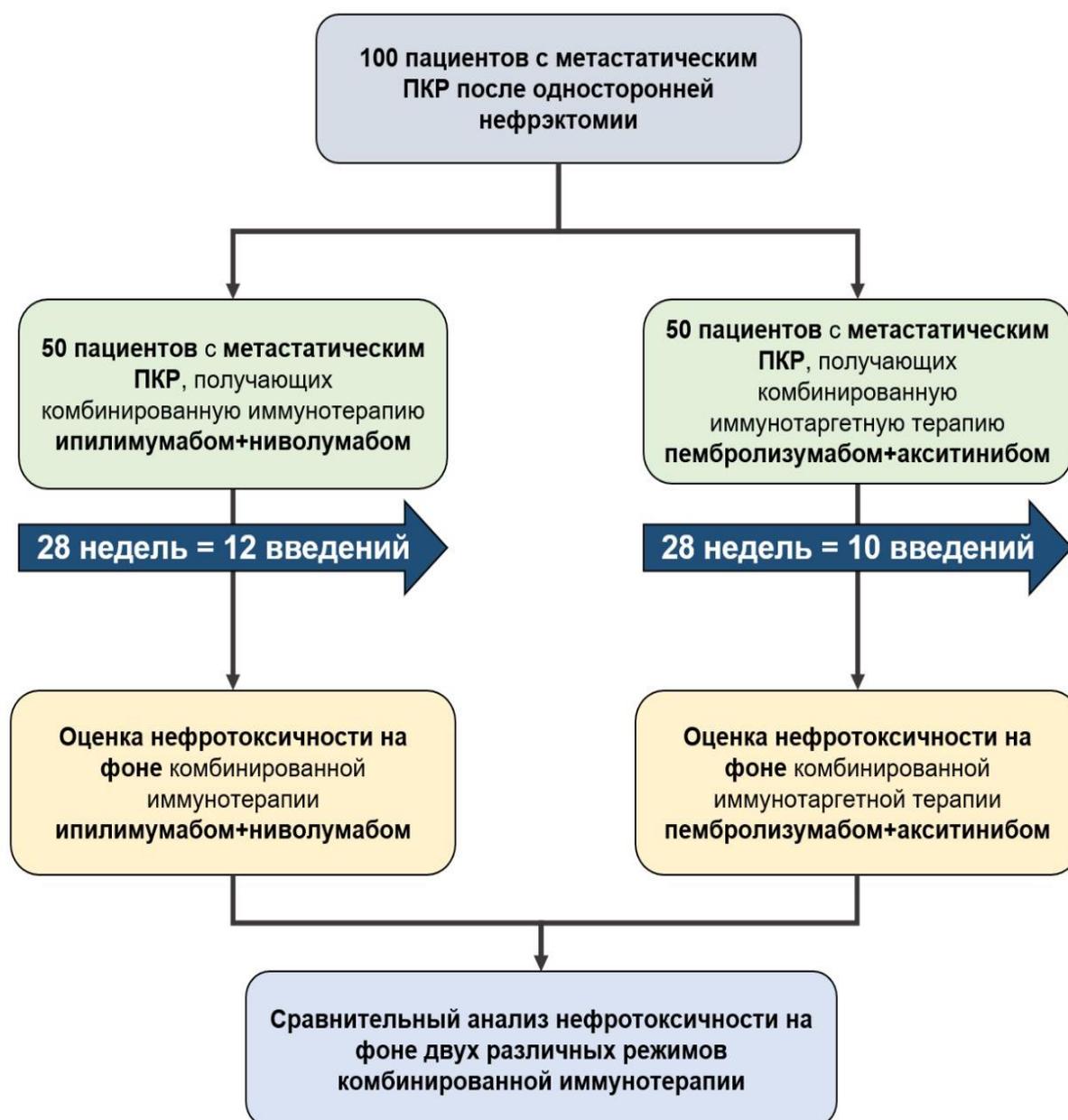


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения RStudio (версия R 4.3.3).

У всех пациентов была собрана информация относительно возраста и пола на момент начала проведения комбинированной иммунотерапии, вида получаемой противоопухолевой комбинированной лекарственной терапии, наличии ранее проведенного хирургического лечения, а также особенностей соматического статуса (наличия в анамнезе артериальной гипертензии (АГ) или сахарного диабета (СД)). Также оценивался прием антигипертензивных, анальгетических, антикоагулянтных или иных препаратов, которые могут оказать влияние на рСКФ.

Таблица 1 – Индивидуальная регистрационная карта с параметрами

	0*	1**	2***
Гистологический тип опухоли	+		
Стадия заболевания по TNM	+	+	
Наличие хронических заболеваний	+	+	
Наличие ХБП	+	+	+
Стадия ХБП	+	+	+
Наличие ОПП			+
Креатинин		+	+
Мочевина		+	+
рСКФ		+	+
Гемоглобин		+	+
Гематокрит		+	+

0-я точка оценки параметров – на момент нефрэктомии, **1-ая точка оценки параметров – перед началом комбинированной иммунотерапии, *2-я и последующие точки оценки параметров – после каждого введения препаратов (суммарно 12 введений).*

Забор венозной крови проводили из кубитальной вены утром натощак, после 8 часов голодания. Первый забор крови осуществлялся непосредственно перед введением препарата, последующие заборы в промежутках между посещением дневного стационара. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводили по креатинину с применением формулы СКД-ЕПІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2012), как наиболее информативной в клинической практике врача-онколога (Эндрю Л. И соавт., 2020). Для оценки почечного повреждения в процессе комбинированной иммунотерапии у пациентов с единственной почкой нами были выбраны следующие критерии: 1. Развитие ОПП в ходе лечения. ОПП определяется как повышение уровня креатинина сыворотки в $\geq 1,5$ раза от исходного уровня, которое известно или предположительно произошло в течение предыдущих 7 дней; или повышение уровня креатинина сыворотки на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов; или олигурия (объем мочи $< 0,5$ мл/кг в час в течение 6 часов). 2. Снижение рСКФ ниже 60 у пациентов с исходным уровнем СКФ более 60 мл/мин/1,73 м²: рСКФ -определяли по формуле СКД-ЕПІ. 3. Ухудшение степени ранее существовавшей ХБП в соответствии с классификацией стадий ХБП по уровню СКФ.

Результаты работы и их обсуждение. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ частоты и стадии ХБП у 56 пациентов с IV стадией ПКР исходно до односторонней нефрэктомии и далее 100 пациентов с ПКР III-IV стадии после односторонней нефрэктомии. Графическое представление результатов на Рисунках 2 и 3 соответственно.

Всего пациентов с IV стадией рака почки в настоящем исследовании 71. До циторедуктивной нефрэктомии уровень рСКФ известен у 56 пациентов. Из них пациентов с ХБП – 45 (80,3%): 2 стадия – 28 (50%), 3А стадия – 13 (23,2%), 3Б стадия – 3 (5,3%) и 1 пациент (1,8%) с 4й стадией ХБП. У 11 пациентов (19,7%) рСКФ выше 90, что говорит об отсутствии у них клинически значимого снижения фильтрационной функции почек до циторедуктивной нефрэктомии и лекарственной терапии.

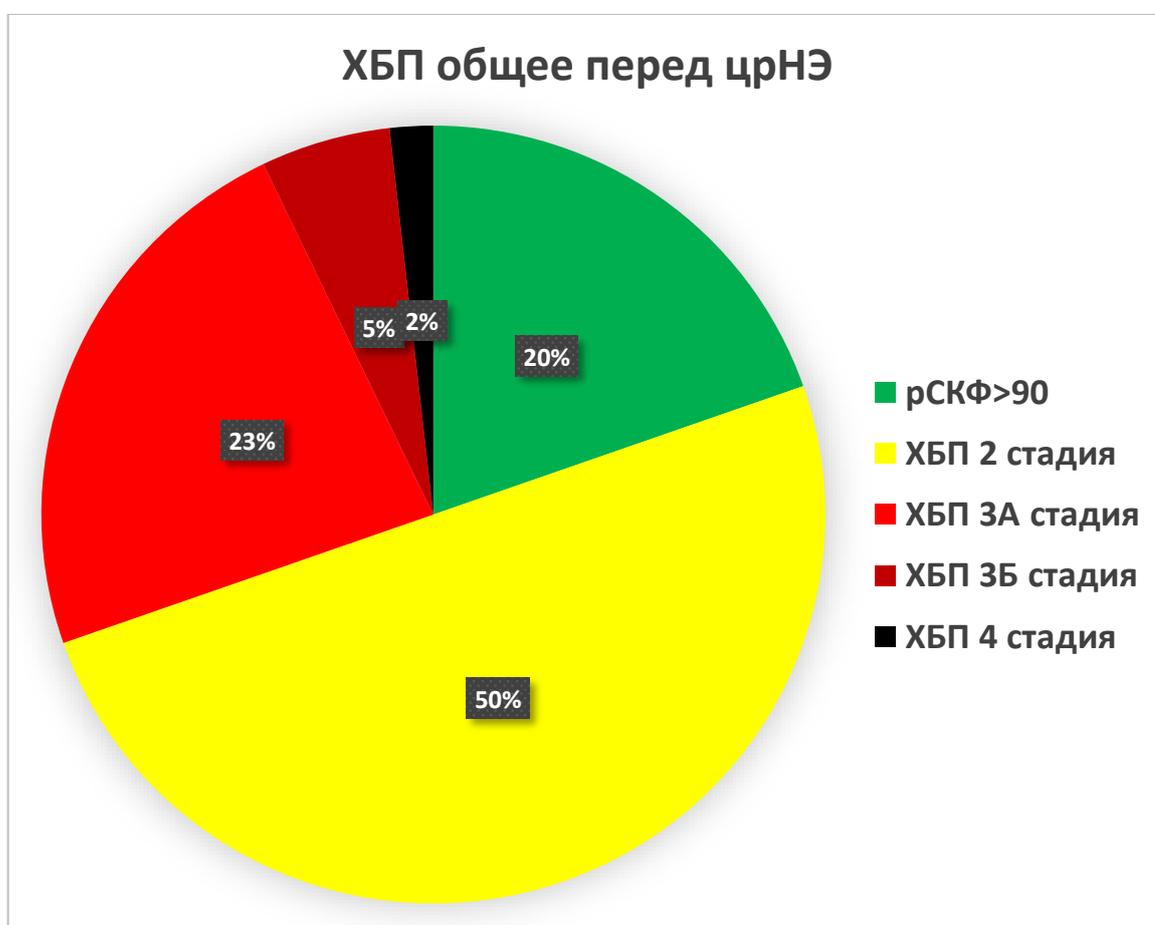


Рисунок 2 – ХБП у пациентов с IV стадией рака почки до циторедуктивной нефрэктомии

При оценке фильтрационной функции почки у пациентов с ПКР III-IV стадий после односторонней нефрэктомии установлено, что у подавляющего большинства пациентов (80%, 73 человека) отмечается снижение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² с развитием ХБП 3а стадии и выше. Только у 20% пациентов (18 человек) рСКФ

оставалась выше $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$. При оценке стадии ХБП, развившейся у пациентов с ПКР III-IV стадии после односторонней нефрэктомии, было установлено, что в 51% случаев (46 человек) отмечается ХБП 3а стадии, в 25% случаев (23 человека) – ХБП 3б стадии и в 4% случаев (4 человека) – ХБП 4 стадии.

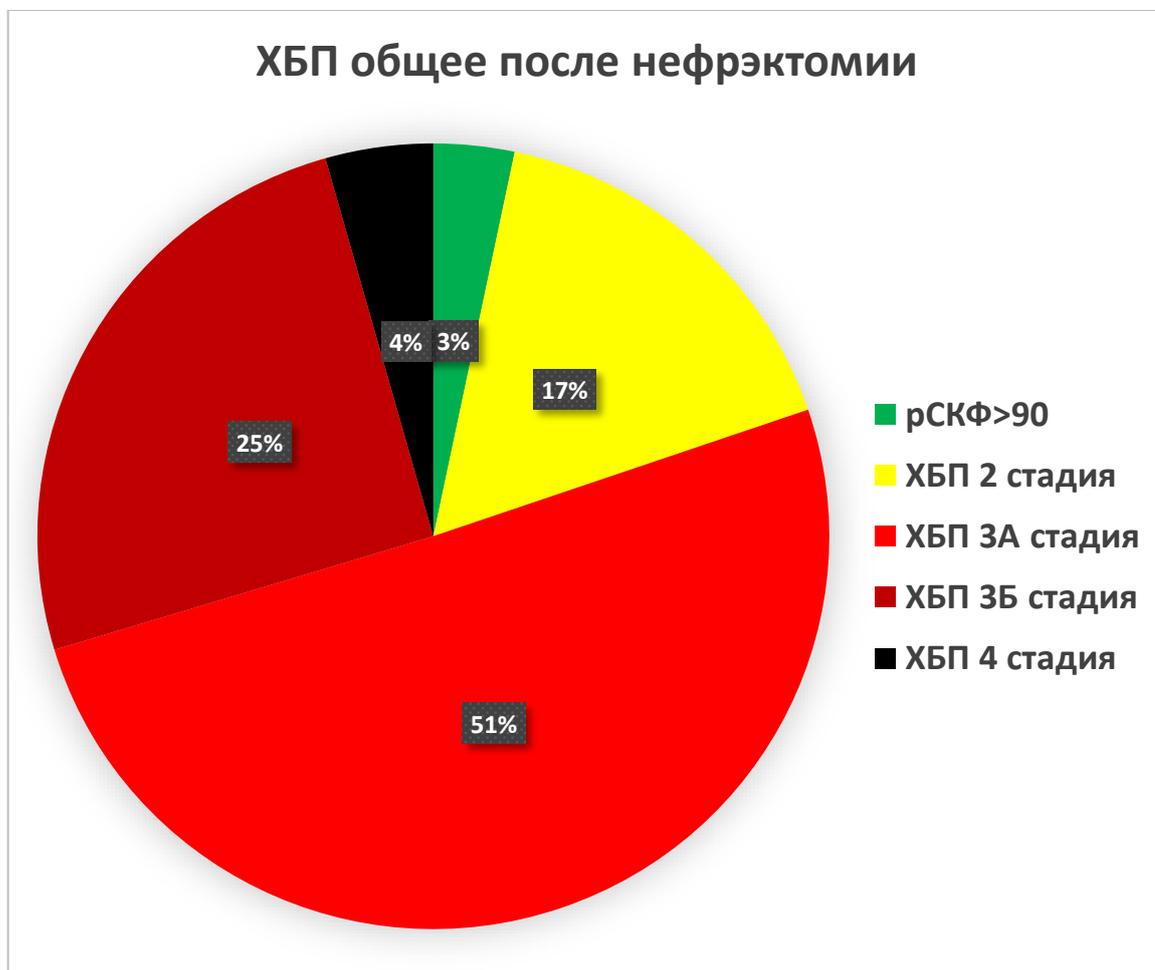


Рисунок 3 – Стадии ХБП у пациентов с ПКР III-IV стадии после односторонней нефрэктомии

При оценке фильтрационной функции почки у пациентов с ПКР III-IV стадии после односторонней нефрэктомии в зависимости от назначаемого в дальнейшем режима иммунотерапии было показано, что частота развития ХБП с рСКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ после операции в обеих группах оказалась сопоставима ($p=0,675$). Так, в группе пациентов, которые получали лечение ипилимуаб + ниволумаб частота ХБП с рСКФ ниже $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ до начала иммунотерапии составила 83,0%, в то время как в группе пембролизумаб + акситиниб – 77,3%.

Аналогичным образом не отмечалось различий в изучаемых группах и по стадиям ХБП до начала иммунотерапии ($p=0,976$).

Помимо анализа фильтрационной функции единственной почки был подсчитан временной промежуток между нефрэктомией и началом лекарственной

терапии. У 14 пациентов из 100 лекарственная терапия начиналась спустя более чем год, после хирургического вмешательства. У остальных 86 пациентов распределение по срокам начала лекарственной терапии было следующее: 1й месяц после нефрэктомии – 18 пациентов, 2й месяц – 32 пациента, 3й месяц – 11 пациентов, 4й месяц – 8 пациентов, 5й месяц – 6 пациентов, 6й месяц – 2 пациента, 7й месяц – 3 пациента, 9й месяц – 1 пациент, 11й месяц – 3 пациента, 12й месяц – 2 пациента. Графическое представление сроков начала лекарственной терапии представлено на Рисунке 4.



Рисунок 4 – Сроки начала лекарственной терапии после нефрэктомии

При попарном сравнении групп распределение следующее: группа ипилимумаб + ниволумаб 1й месяц – 12 пациентов, 2й месяц – 11 пациентов, 3й месяц – 7 пациентов, 4й месяц – 3 пациента, 5й месяц – 3 пациента, 7й месяц – 3 пациента, 9й месяц – 1 пациент, 11й месяц – 3 пациента, 12й месяц – 1 пациент, остальные 6 пациентов начали лекарственную терапию спустя более, чем год после нефрэктомии.

Группа пембролизумаб + акситиниб 1й месяц – 6 пациентов, 2ой месяц – 21 пациент, 3й месяц – 4 пациента, 4й месяц – 5 пациентов, 5й месяц – 3 пациента, 6й месяц – 2 пациента, 12й месяц – 1 пациент, остальные 8 пациентов начали лекарственную терапию спустя более, чем год после нефрэктомии. Графическое представление попарного сравнения сроков начала лекарственной терапии в обеих группах представлено на Рисунке 5.

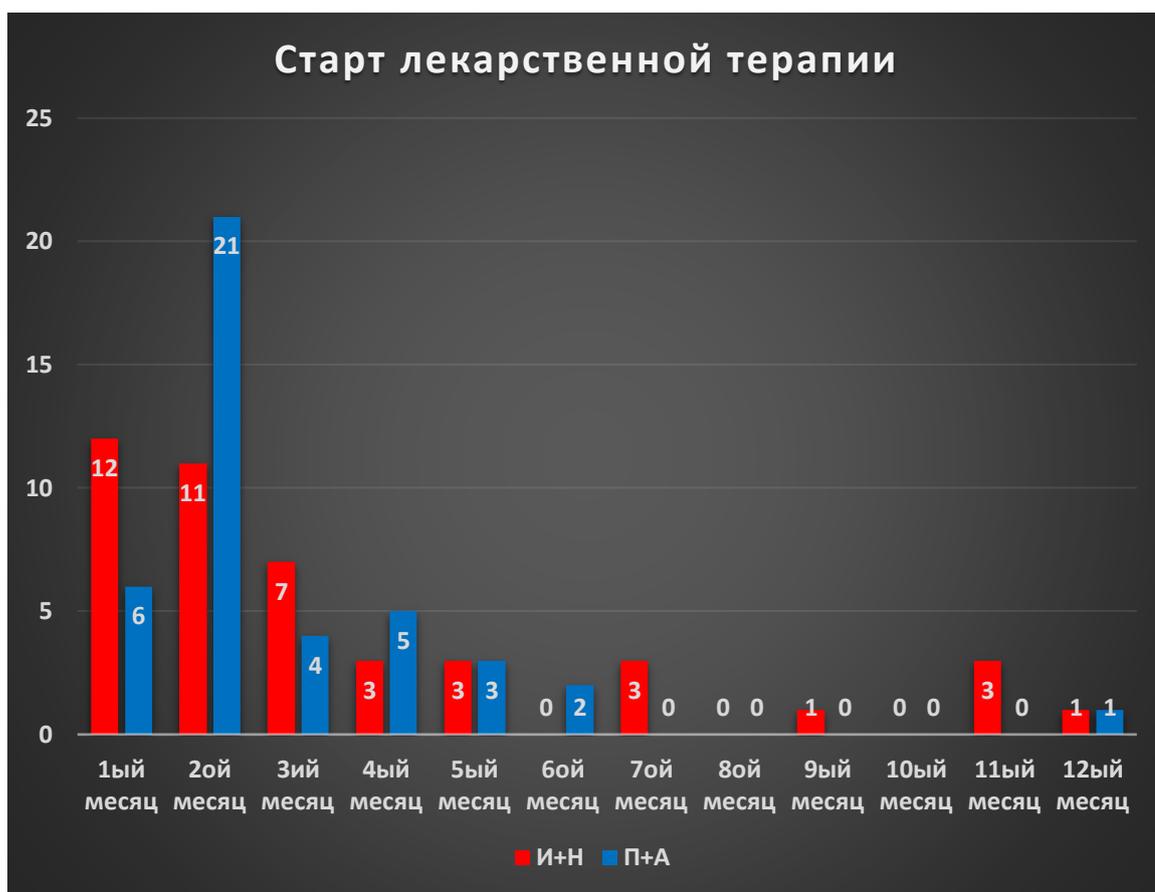


Рисунок 5 – Попарное сравнение сроков начала лекарственной терапии в обеих группах после нефрэктомии

На графике при попарном сравнении сроков начала лекарственной терапии в обеих группах большинство пациентов: 30 из 50 (60%) в группе ипилимумаб и ниволумаб и 31 из 50 (62%) в группе пембролизумаб и акситиниб начинали в первые 3 месяца после нефрэктомии. Эти данные исключают विकарную гипертрофию единственной почки у большинства пациентов в обеих группах.

На втором этапе настоящего исследования нами были оценены частота и степень снижения фильтрационной функции единственной почки при лекарственной терапии пациентов с генерализованным ПКР в обеих группах. Как было сказано выше, в качестве контрольных точек были взяты периоды 14 и 28 недель с момента начала терапии.

В соответствие с выбранными нами критериями, нефротоксичность после 1-го введения иммунотерапии ипилимумабом + ниволумабом отмечалась у 22,6% пациентов и оказалась максимальной после 11-го введения – 36,4% пациентов. При сравнении факта наличия нефротоксичности после каждого введения препаратов с нефротоксичностью после первого введения статистически значимых различий обнаружено не было. Данные по наличию нефротоксичности после каждого введения препаратов представлены в Таблице 2 и Рисунке 6.

Таблица 2 – Распространённость нефротоксичности после каждого введения иммунотерапии ипилимумабом + ниволумабом

Введение	Нефротоксичность, % (n)	P (по сравнению с 1-ой точкой)
1 (n=31)	22,6% (7)	-
2 (n=31)	22,6% (7)	0,736
3 (n=30)	20,0% (6)	0,983
4 (n=27)	29,6% (8)	0,258
5 (n=22)	27,3% (6)	0,232
6 (n=22)	27,3% (6)	0,522
7 (n=17)	17,6% (3)	0,920
8 (n=16)	12,5% (2)	0,868
9 (n=12)	33,3% (4)	0,197
10 (n=17)	17,6% (3)	0,788
11 (n=11)	36,4% (4)	0,099
12 (n=13)	7,7% (1)	0,419

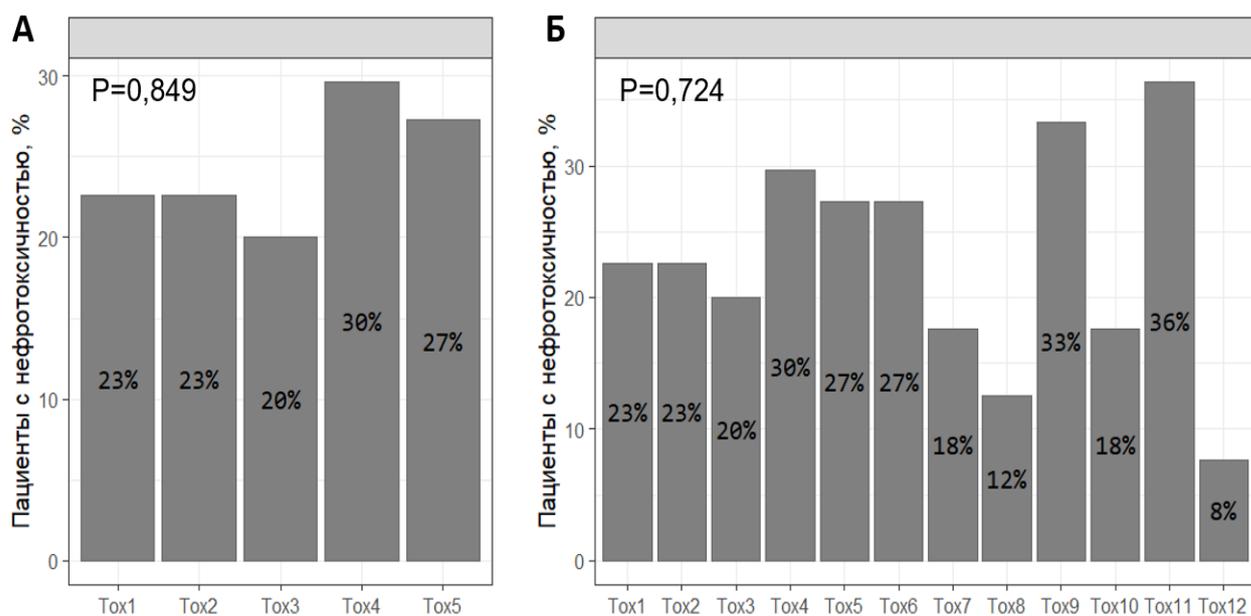


Рисунок 6 – Динамика изменения нефротоксичности при оценке после 5-го (А) и после 12-го введения (Б) у пациентов из группы ипилимумаб + ниволумаб

Как видно из представленного Рисунка 6, общая динамика изменения нефротоксичности после каждого введения иммунотерапии ипилимумабом + ниволумабом оказалась статистически незначимой как при оценке в первой контрольной точке (5 введений или 14 недель), так и при оценке во второй контрольной точке (12 введений, 28 недель) (p для общей динамики изменений составило 0,849 и 0,724 соответственно).

ОПП отмечалось после 1-го введения ипилимумаб + ниволумаб у 10% при метастатическом ПКР у пациентов с единственной почкой. Максимальное развитие ОПП отмечалось у пациентов после 10-го введения (25%). При этом общая динамика частоты ОПП оказалась статистически незначимой ($p=0,999$). При сравнении максимальной частоты ОПП и минимальной (после 1-го введения (10%) и после 10-го введения (25%) соответственно, различия также были статистически незначимыми ($p=0,528$). Аналогичным образом, при попарном сравнении частоты ОПП между всеми точками статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Визуальное представление развития эпизодов ОПП на фоне иммунотерапии ипилимумаба + ниволумаба представлено на Рисунке 7.

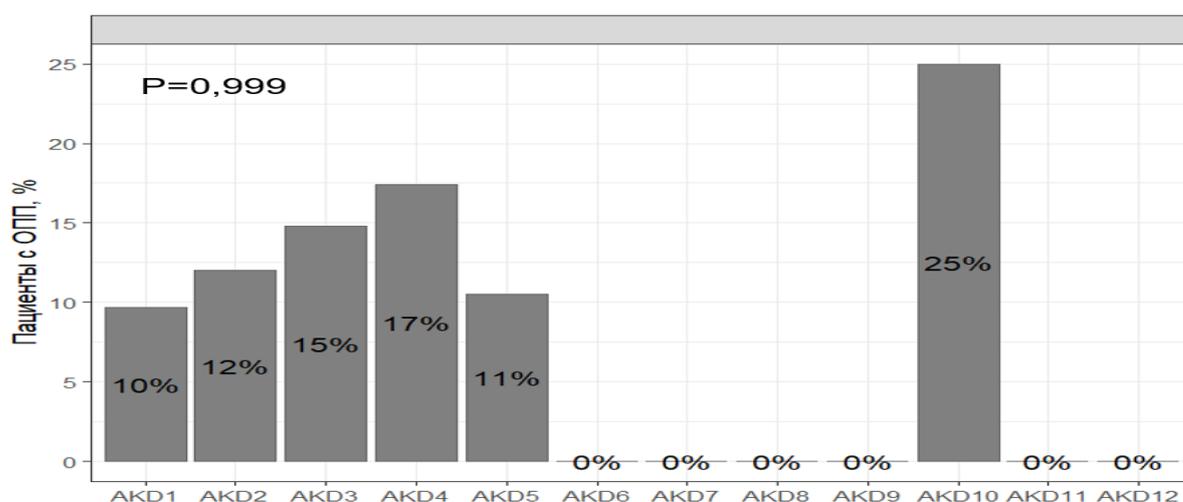


Рисунок 7 – Частота развития острого почечного повреждения в течение 28 недель комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) у пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой

На следующем этапе настоящего исследования нами были оценены частота и степень снижения фильтрационной функции единственной почки при комбинированной иммунотерапии пембролизумабом + акситинибом пациентов с генерализованным ПКР. Как было сказано выше, в качестве контрольных точек были взяты периоды 14 и 28 недель с момента начала терапии (5 и 10 введений соответственно). В соответствие с выбранными нами критериями, нефротоксичность после 1-го введения иммунотерапии пембролизумабом +

акситинибом отмечалась у 18,9% пациентов и оказалось максимальной после 9-го введения – 25,0% пациентов. При сравнении факта наличия нефротоксичности после каждого введения препаратов с нефротоксичностью, после первого введения статистически значимых различий обнаружено не было. Данные по наличию нефротоксичности после каждого введения препаратов представлены в Таблице 3 и Рисунке 8.

Таблица 3 – Распространённость нефротоксичности после каждого введения иммунотерапии пембролизумабом + акситинибом

Введение	Нефротоксичность, % (n)	P (по сравнению с 1-ой точкой)
1 (n=37)	18,9% (7)	-
2 (n=36)	22,2% (8)	0,567
3 (n=31)	19,4% (6)	0,922
4 (n=27)	18,5% (5)	0,979
5 (n=24)	29,2% (7)	0,538
6 (n=25)	24,0% (6)	0,589
7 (n=22)	18,2% (4)	0,811
8 (n=23)	21,7 (5)	0,572
9 (n=12)	25,0% (3)	0,862
10 (n=15)	20,0% (3)	0,781

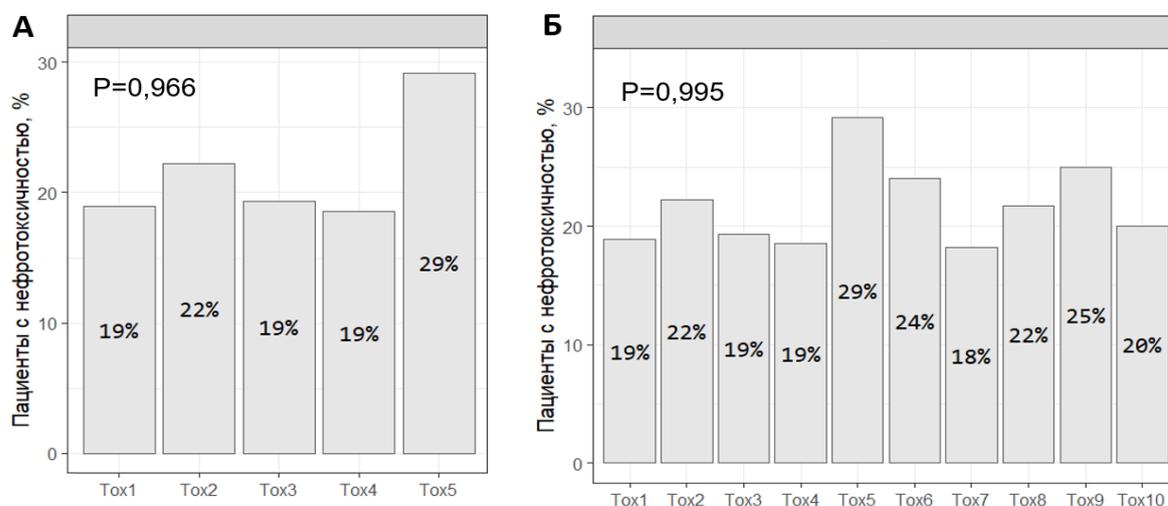


Рисунок 8 – Динамика изменения нефротоксичности при оценке после 5-го (А) и после 12-го введения (Б) у пациентов из группы пембролизумаб + акситиниб

Как видно из представленного Рисунка 8, общая динамика нефротоксичности после каждого введения иммунотерапии пембролизумабом + акситинибом оказалась статистически незначимой как при оценке в первой контрольной точке (5 введений или 14 недель), так и при оценке во второй контрольной точке (10 введений, 28 недель) (p для общей динамики изменений составило 0,966 и 0,995 соответственно).

ОПП отмечалось после 1-го введения пембролизумаб + акситиниб у 11% при метастатическом ПКР у пациентов с единственной почкой и данное значение оказалось максимальным. При этом общая динамика частоты ОПП оказалась статистически незначимой ($p=0,983$). При сравнении максимальной частоты ОПП и минимальной (после 1-го введения (11%) и после 2-го введения (3%)) соответственно, различия также были статистически незначимыми ($p=0,371$). Аналогичным образом, при попарном сравнении частоты ОПП между всеми точками статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Визуальное представление развития эпизодов ОПП на фоне терапии пембролизумабом и акситинибом представлено на Рисунке 9.

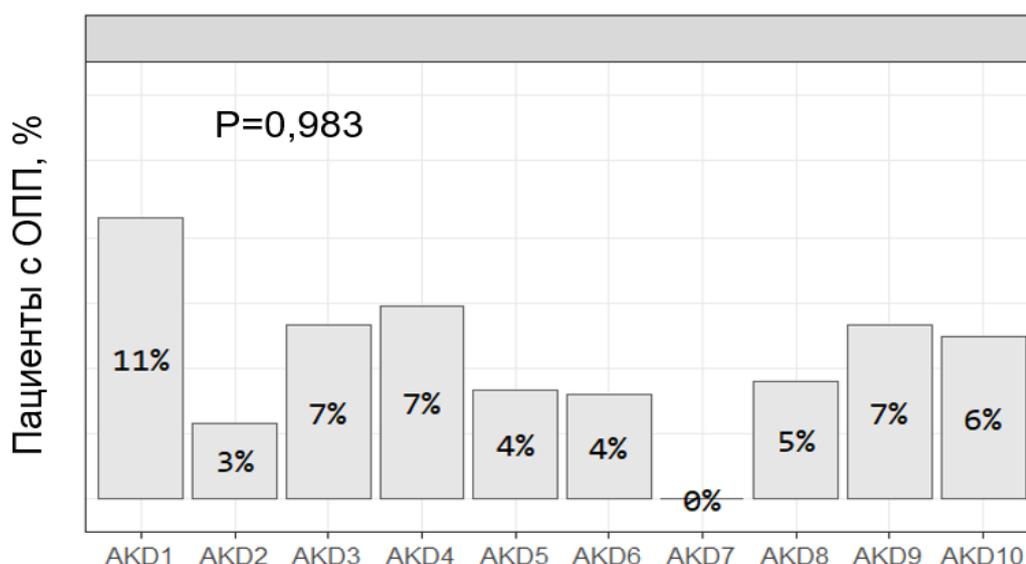


Рисунок 9 – Частота развития острого почечного повреждения в течение 28 недель терапии пембролизумаба и акситиниба у пациентов с единственной почкой

Далее было проведено попарное сравнение нефротоксичности в обеих группах согласно выбранным критериям и ОПП после каждого введения. Графически попарное сравнение представлено на Рисунках 10 и 11.

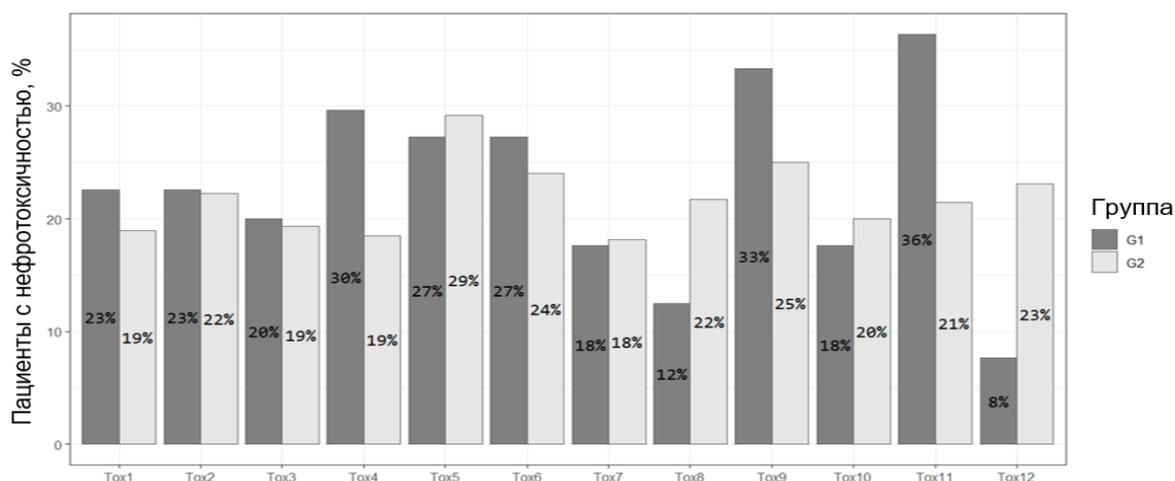


Рисунок 10 – Сравнительная частота развития нефротоксичности у пациентов в течение 30 недель иммунотерапии ипилимумабом + ниволумабом (G1) и пембролизумабом + акситинибом (G2)

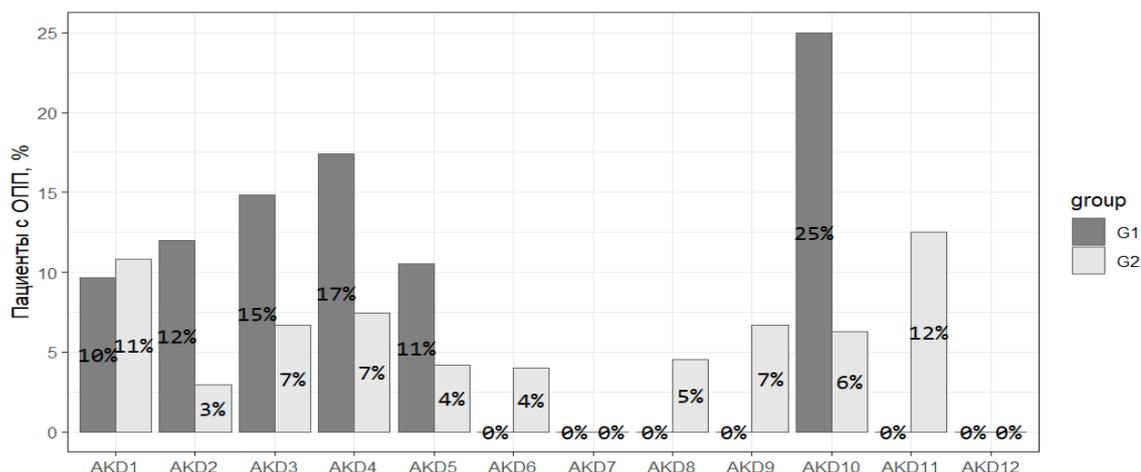


Рисунок 11 – Сравнительная частота развития ОПП на фоне 12 введений комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб (G1) и пембролизумаб + акситиниб (G2)) у пациентов с метастатическим ПКР, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомия

При сравнении нефротоксичности и ОПП между группами после каждого введения статистически значимых различий не отмечалось.

С целью выявления факторов прогноза развития нефротоксичности на фоне комбинированных режимов лекарственной терапии у пациентов метастатическим ПКР и единственной почкой нами был проведен линейный регрессионный анализ с расчётом коэффициентов линейной регрессии В. Коэффициенты линейной регрессии В показывают, на какую величину изменяется значение показателей фильтрационной функции почки (креатинина, мочевины и рСКФ) при наличии фактора риска (то есть женского пола, возраста старше 60 лет, сопутствующих

заболеваний, ХБП, в том числе стадии 3б-4) или при изменении характеристик пациентов до начала иммунотерапии (то есть увеличении возраста на 10 лет, увеличении креатинина на 10 мкмоль/л, увеличении мочевины на 1 ммоль/л, увеличении рСКФ на 10 мл/мин/1,73м², увеличении гемоглобина и гематокрита на 10 г/л и 10% соответственно).

Графическое представление результатов линейного регрессионного анализа для наглядного сравнения факторов, ассоциированных с изменением креатинина на протяжении 14 и 28 недель иммунотерапии показано на Рисунке 12. При пересечении доверительными интервалами (серые линии, идущие от цветных точек) нуля (пунктирная линия) фактор не обладает статистически значимой взаимосвязью с концентрацией креатинина. При расположении графиков справа от нуля наличие или повышение фактора было ассоциировано с повышением креатинина, при расположении слева от нуля – с понижением креатинина.

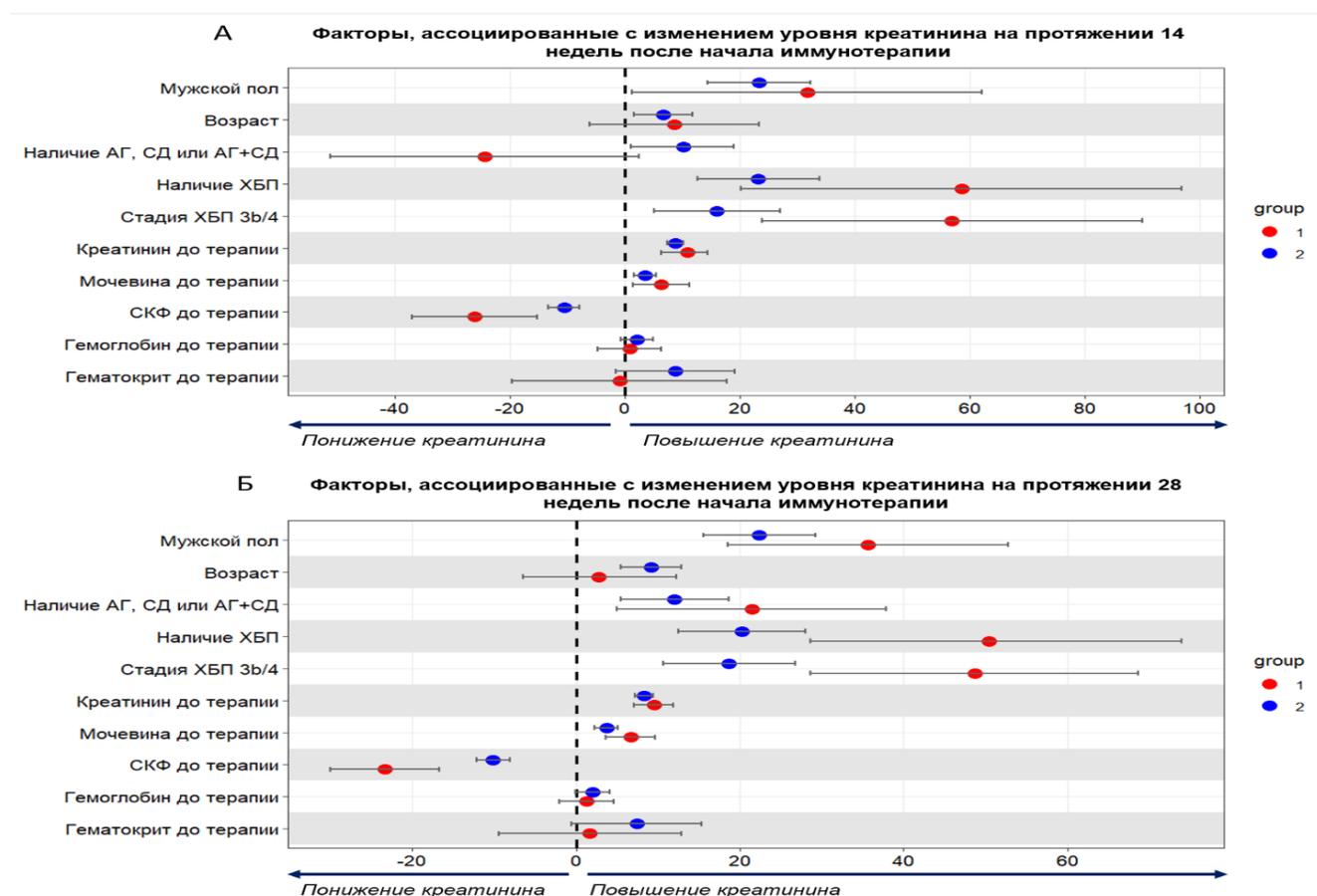


Рисунок 12 – Графическое представление результатов линейного регрессионного анализа для факторов, ассоциированных с изменением креатинина через 14 и 28 недель после начала терапии (А и Б): цветные круги – коэффициенты линейной регрессии В, серые линии – 95% доверительные интервалы; группа (красный цвет) – ипилимумаб + ниволумаб, группа 2 (синий цвет) – пембролизумаб + акситиниб

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты показывают наличие ХБП у пациентов с распространенными стадиями почечноклеточного рака еще до начала противоопухолевого лечения, постепенное снижение фильтрационной функции почек после хирургического лечения и развитие нефротоксичности на фоне современных комбинированных режимов лекарственной терапии. Проведенное диссертационное исследование показывает важность оценки фильтрационной функции почек при ПКР, особенно у пациентов с единственной почкой, что требует дальнейшего всестороннего изучения этой проблемы с анализом всех возможных факторов, имеющих отношение к ней.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие **выводы:**

1. Исходно у пациентов с распространенным почечноклеточным раком до односторонней нефрэктомии в 80,3% случаев отмечается хроническая болезнь почек: 2 стадия – 28 (50%), 3А стадия – 13 (23,2%), 3Б стадия – 3 (5,3%) и 4 стадия у 1 пациента (1,8%); у пациентов с III-IV стадиями рака почки после односторонней нефрэктомии до начала противоопухолевой лекарственной терапии в 80,2% случаев отмечалось развитие хроническая болезнь почек: в 63,0% - 3А стадии, в 31,5% – 3Б стадии и в 5,5% – 4 стадии.

2. На фоне первой линии комбинированной иммунотерапии (ипилимуаб+ниволумаб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой к 28 неделе отмечался рост креатинина и мочевины в плазме крови, с максимальным подъёмом в среднем на 33,1 мкмоль/л и 2,1 ммоль/л соответственно, по сравнению со значениями до начала лекарственной терапии. Развитие острого почечного повреждения отмечалось у 25% пациентов после 10-го введения препаратов, что подтверждает нефротоксичность данной лечебной схемы.

3. При проведении первой линии иммунотаргетной терапии (пембролизумаб+акситиниб) метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой к 28 неделе не было отмечено статистически значимых изменений креатинина, мочевины и скорости клубочковой фильтрации.

4. Факторами, повышающие риски развития нефротоксичности в процессе лекарственной терапии пациентов метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой являются: мужской пол, возраст старше 60 лет, исходно наличие хронической болезни почек 3-4 стадии и высокие показатели креатинина/мочевины с низкой скоростью клубочковой фильтрации до начала лечения.

Полученные результаты позволили сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Учитывая отсутствие нефротоксичности при проведении иммунотаргетной терапии (пембролизумаб+акситиниб), ее можно использовать в первой линии лекарственного лечения метастатического почечноклеточного рака у пациентов, ранее перенесших одностороннюю нефрэктомия при наличие хронической болезни почек.

2. При планировании комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб+ниволумаб) пациентам метастатическим почечноклеточным раком с единственной почкой, следует учитывать следующие факторы риска развития нефротоксичности: мужской пол, возраст старше 60 лет, наличие хронической болезни почек 3-4 стадии и низкой скорости клубочковой фильтрации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нефротоксичность комбинированной лекарственной терапии метастатического рака почки / К.С. Титов, А.А. Алимов, Е.В. Шутов [и соавт.] // Онкоурология. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 153-162. **(Scopus)**

2. Сравнение двух комбинированных режимов лекарственной терапии по почечному повреждению у пациентов с метастатическим раком почки, ранее перенёсших одностороннюю нефрэктомия / К.С. Титов, М.В. Епифанова, А.А. Алимов [и соавт.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 68-77.

3. Почечное повреждение на фоне комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб + ниволумаб) у пациентов с метастатическим раком почки, ранее перенесших нефрэктомия / К.С. Титов, М.В. Епифанова, А.А. Алимов [и соавт.] // Урология. – 2025. – № 1. – С. 68-74. **(Scopus)**

4. Оценка почечного повреждения на фоне иммунотаргетной терапии (пембролизумаб + акситиниб) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком с единственной почкой / К.С. Титов, М.В. Епифанова, А.А. Алимов [и соавт.] // Онкоурология. – 2025. – Т. 21, № 2. – С. 33-41. **(Scopus)**

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ РЕЖИМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА У ПАЦИЕНТОВ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ

Алимов Артемий Андреевич
(РОССИЯ)

Целью данного исследования являлось выявление нефротоксичности и оценка факторов ее риска при первой линии комбинированных режимов лекарственной терапии метастатического почечноклеточного рака у пациентов с единственной почкой на основании клинико-инструментальных методов, включая подсчет рСКФ с использованием формулы СКД-ЕРІ. В результате исследования выявлено, что комбинированная иммунотерапия по схеме ипилимумаб + ниволумаб является более нефротоксичной, чем комбинированная иммунотаргетная терапия по схеме пембролизумаб + акситиниб. Острое почечное повреждение (ОПП) после 1-го введения ипилимумаба + ниволумаба отмечалось в 10% случаев. Максимальная разница ОПП между изучаемыми группами отмечалась после 10-го введения: ОПП встречалось в 25% и 6% случаев в группах пациентов, получающих ипилимумаб + ниволумаб и пембролизумаб + акситиниб соответственно, однако различия также были статистически незначимыми ($p=0,513$). Несмотря на более старший возраст пациентов, получающих пембролизумаб + акситиниб, в среднем за всё время терапии креатинин в группе ипилимумаб + ниволумаб был на 23,4 мкмоль/л выше, чем в группе пембролизумабом + акситиниб ($p=0,006$) при исходно сопоставимых показателях. Максимальная разница креатинина между группами отмечалась после 3-го введения препаратов: креатинин в группе ипилимумаб + ниволумаб был на 43,0 мкмоль/л выше, чем у пациентов в группе пембролизумаб + акситиниб ($p<0,001$). Проведенное нами исследование подтвердило снижение фильтрационной функции единственной почки на фоне современного режима лекарственной терапии ПКР, что требует дальнейшего анализа и всестороннего изучения этой проблемы.

NEPHROTOXICITY OF COMBINED DRUG THERAPY REGIMENS FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA IN PATIENTS WITH A SOLITARY KIDNEY

Alimov Artemiy Andreevich

(RUSSIA)

The aim of this study was to identify nephrotoxicity and assess its risk factors in first-line combined drug therapy regimens for metastatic renal cell carcinoma in patients with a single kidney based on clinical and instrumental methods, including calculating eGFR using the CKD-EPI formula. Our study revealed that combination immunotherapy with ipilimumab + nivolumab is more nephrotoxic than combination immunotargeted therapy with pembrolizumab + axitinib. Acute kidney injury (AKI) after the first administration of Ipilimumab + Nivolumab was observed in 10% of cases. The maximum difference in AKI between the studied groups was observed after the 10th administration: AKI occurred in 25% and 6% of cases in the groups of patients receiving ipilimumab + nivolumab and pembrolizumab + axitinib, respectively, but the differences were also statistically insignificant ($p=0.513$). Despite the older age of patients receiving pembrolizumab + axitinib, on average, over the entire duration of therapy, creatinine in the ipilimumab + nivolumab group was $23.4 \mu\text{mol/L}$ higher than in the pembrolizumab + axitinib group ($p=0.006$) with initially comparable parameters. The maximum difference in creatinine between the groups was observed after the 3rd administration of the drugs: creatinine in the ipilimumab + nivolumab group was $43.0 \mu\text{mol/L}$ higher than in patients in the pembrolizumab + axitinib group ($p<0.001$). Our study confirmed a decrease in the filtration function of a single kidney during modern drug therapy regimen for RCC, which requires further analysis and a comprehensive study of this problem.