

УДК 616-006+616-08-035

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-62-69>

РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ, АССОЦИИРОВАННОЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, — ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК

^{1,2}Р.В. Орлова, ^{1,2}Н.П. Беляк, ¹Е.А. Мгарь¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-линия В.О., д. 8а

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

Контакты: Мгарь Екатерина Андреевна, e-mail: caterina.odinets@mail.ru

Аннотация

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), в том числе антигена цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 — CTLA-4), рецептора запрограммированной гибели 1 (programmed death 1 — PD-1) и его лиганда 1 (PD-ligand-1 — PD-L1), представляют собой современные иммуноонкологические препараты, эффективность которых на сегодняшний день продемонстрирована при ряде злокачественных новообразований. Механизм действия 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 иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) со стороны ряда органов и систем, в том числе и почек. Несмотря на то, что иммуноопосредованное поражение почек на фоне терапии ИКТ развивается относительно редко (от 2 до 15% случаев), оно может быть достаточно 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.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, редкие иммуноопосредованные нежелательные явления, иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны почек, острое почечное повреждение

Для цитирования: Орлова Р.В., Беляк Н.П., Мгарь Е.А. Редкое осложнение, ассоциированное с использованием современных иммуноонкологических препаратов, — поражение почек // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 62–69, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-62-69>.

A RARE COMPLICATION, ASSOCIATED WITH THE USE OF MODERN IMMUNOONCOLOGY DRUGS — KIDNEY INJURY

^{1,2}Rashida V. Orlova, ^{1,2}Natalia P. Belyak, ¹Ekaterina A. Mgar¹St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya Emb., 199034, Russia²St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, 56 Veteranov Ave., St. Petersburg 193318, Russia**Contacts:** Mgar Ekaterina Andreevna, e-mail: caterina.odinets@mail.ru

Annotation

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 ICIs 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 (2–15%), 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.

KEYWORDS: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, rare immune-mediated adverse events, renal immune-related adverse events, acute kidney injury

For citation: Orlova R.V., Belyak N.P., Mgar E.A. A rare complication, associated with the use of modern immuno-oncology drugs — kidney injury // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 62–69, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-62-69>.

ВВЕДЕНИЕ

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 ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) в регуляции противоопухолевой активности Т-лимфоцитов и создание моноклональных антител, селективно блокирующих ИКТ, обусловили новый подход к иммунотерапии опухолей, благодаря которому значительно улучшился прогноз для многих онкологических пациентов [1]. Однако уникальный механизм действия этих препаратов предполагает и особый профиль нежелательных явлений (НЯ), таких как иммуноопосредованные НЯ (иоНЯ), которые возникают в результате аутоиммунного поражения различных тканей и органов и часто ограничивают дальнейшие возможности терапии. В данном клиническом случае представлено редкое иоНЯ со стороны почек, ассоциированное с терапией ИКТ.

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ИМУНООПОСРЕДОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ 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 [2–4]. К настоящему времени наиболее изучен патогенез острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТИН), обусловленного ингибиторами PD-1/PD-L (рисунок). Показано, что клетки эпителия почечных канальцев постоянно экспрессируют молекулы МНС (главный комплекс гистосовместимости) класса II и способны презентировать пептидные антигены

CD4+ к Т-лимфоцитам [5] и таким образом активировать их. Сигналы PD1/PD-L1 способствуют поддержанию периферической иммунной толерантности Т-лимфоцитов [6], в частности клетки почечных канальцев экспрессируют PD-L1, который защищает их от иммуноопосредованного повреждения [7]. Следовательно, блокада PD-1/CTLA-4 приводит к потере периферической толерантности аутореактивных Т-лимфоцитов [8], миграции и активации эффекторных Т-лимфоцитов в ткани почек с последующим привлечением других иммунных клеток, высвобождением провоспалительных цитокинов и выработкой аутоантител, непосредственно повреждающих почки [7, 9].

Еще одним возможным механизмом развития ОТИН, ассоциированного с ИКТ, является гаптенизация — процесс, при котором низкомолекулярные лекарственные препараты связываются, например, с канальцевыми антигенами, образуя гаптеновые комплексы, способные индуцировать опосредованный Т- и В-лимфоцитами иммунный ответ [10], причем утрата периферической толерантности на фоне терапии 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 ингибиторы протонной помпы (ИПП) или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Клеточно-молекулярные механизмы повреждения клубочков, ассоциированного с ИКТ, также имеют большое значение. Доказано, что при ингибировании PD-L1 существенно увеличивается продукция C5a (белковая молекула, повышающая проницаемость сосудов эндотелия, вызывающая высвобождение провоспалительных субстанций, таких как гистамин и интерферон-альфа, являющаяся тем самым провоспалительным медиатором), что может способствовать

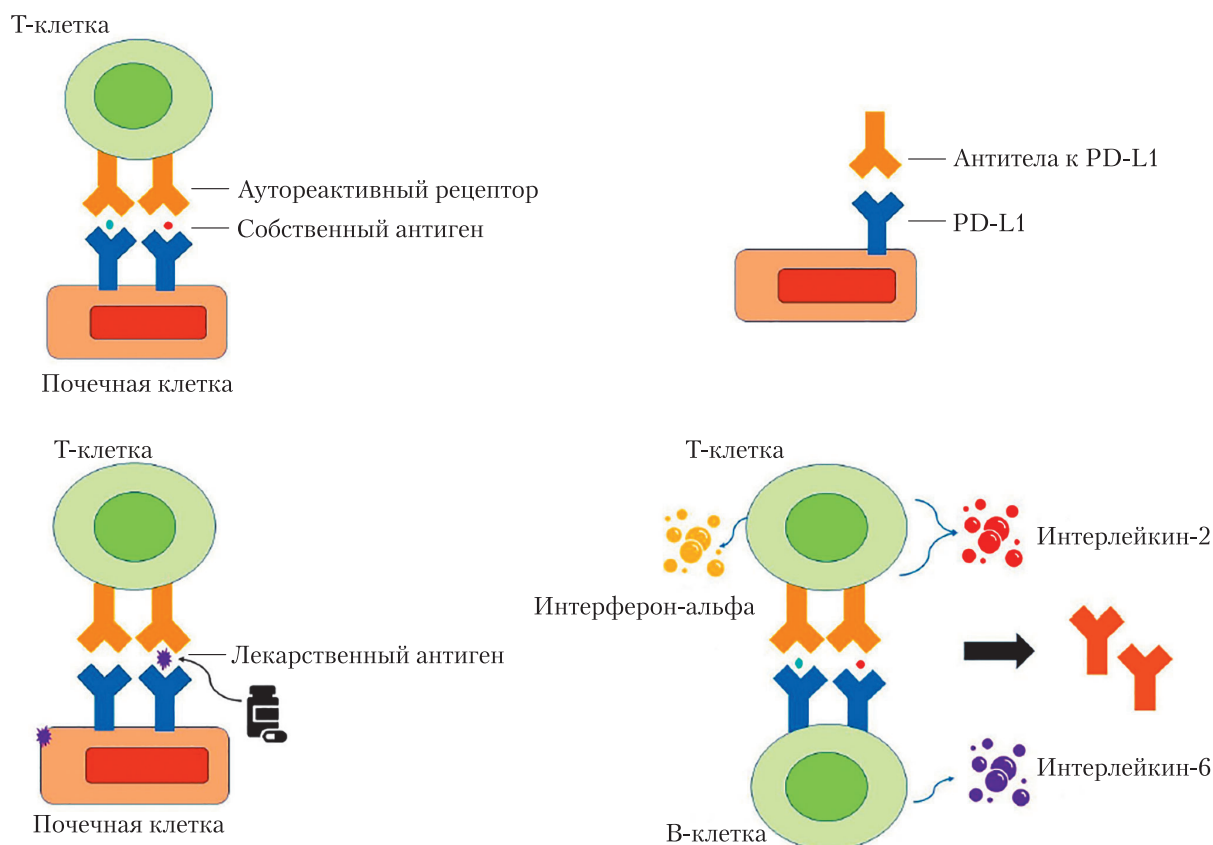


Рисунок. Патогенез острого тубулоинтерстициального нефрита, обусловленный применением ингибиторов PD-1/PD-L1

Figure. Pathogenesis of acute tubulointerstitial nephritis caused by the use of PD-1/PD-L1 inhibitors

гломерулярному воспалению [11]. Гломерулярное и интерстициальное поражение почек, обусловленное иммунотерапией, необходимо дифференцировать от спектра паранеопластических нефропатий, нередко развивающихся у пациентов с солидными и гематологическими опухолями, схемы лечения которых включают ИКТ.

ИММУНОПОСРЕДОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Частота развития иоНЯ у пациентов, получающих лечение ИКТ, варьирует от 15 до 90% и зависит от типа препарата [12, 13]. Имуноопосредованные побочные эффекты обычно развиваются через несколько недель или месяцев от начала лечения, но могут возникать в любое время с момента назначения ИКТ (в том числе и после завершения терапии) [13]. Потенциально могут поражаться любые органы и ткани, однако чаще всего наблюдаются иоНЯ со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы [12]. Со стороны почек побочные эффекты ИКТ встречаются относительно редко (частота

встречаемости от 2 до 15% случаев) [12, 14–19], но именно они, будучи серьезными и/или жизнеугрожающими, могут определять ближайший прогноз пациента. Спектр поражения почек, ассоциированный с применением ИКТ, достаточно широк, но наиболее частым иоНЯ со стороны почек является острое повреждение почек (ОПП) [15, 18–22].

В 2012 году Международной организацией по улучшению глобальных результатов лечения заболевания почек (KDIGO) было предложено единое определение ОПП, включающее присутствие любого из следующих признаков:

- увеличение уровня креатинина сыворотки крови $>0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч;
- увеличение уровня креатинина сыворотки крови более чем в 1,5 раза от известного или предполагаемого, в течение последних 7 дней исходного значения;
- диурез $<0,5$ мл/кг/ч в течение 6 часов.

В табл. 1 представлены критерии оценки степени тяжести ОПП.

В самых ранних исследованиях иоНЯ со стороны почек регистрировали приблизительно у 2% больных, получавших монотерапию

Степень тяжести острого повреждения почек

Таблица 1

Table 1

Severity of acute kidney injury

Иммуноопосредованные НЯ	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Острое почечное повреждение	Повышение уровня сКр на 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) или в 1,5–2 раза от исходного значения	Повышение уровня сКр в 2–3 раза от исходного значения	Повышение уровня сКр в 3 раза от исходного значения или >4 мг/дл; показана госпитализация	Жизнеугрожающее осложнение, показан диализ

Примечание. НЯ — нежелательные явления; сКр — сывороточный креатинин.

Note. НЯ — adverse events; сКр — serum creatinine.

ИКТ [15, 20, 21]. Так, в обобщенном анализе результатов рандомизированных клинических исследований II и III фазы ОПП выявлено в 2,2% случаев (из них доля ОПП 3–4-й степени тяжести составила 0,6%) [15]. Аналогичная частота ОПП наблюдалась в работах Н.Seethapathy и соавт. [20] и S.Manohar и соавт. [21] (2,2 и 3% соответственно). Однако к настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие, что фактическая частота ОПП может быть выше, достигая 9,9–29% [23, 24].

Риск возникновения иммуноопосредованного поражения почек также зависит от применяемого препарата и режима терапии. Например, в исследовании F.Cortazar и соавт. [15] 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 [15].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ
ИММУНООПОСРЕДОВАННЫХ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ СО СТОРОНЫ
ПОЧЕК

На сегодняшний день хорошо изучена нефротоксичность, обусловленная применением традиционных противоопухолевых средств (соединений платины, алкилирующих препаратов, антиметаболитов, ингибиторов микротрубочек, противоопухолевых антибиотиков, таргетных препаратов и т.д.) [25]. 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 была снижена исходная функция почек [15, 20–22, 26]. В качестве других потенциальных факторов, предрасполагающих к развитию иоНЯ, можно рассматривать наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, псориаз, системная склеродермия, аутоиммунный тиреоидит, миастения гравис, узелковый полиартериит, системная красная волчанка, саркоидоз, сахарный диабет 1-го типа и т.д.) [27].

Таким образом, несмотря на отсутствие в настоящее время четких критериев, позволяющих прогнозировать сроки развития, тип и степень тяжести иоНЯ, 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.

Клинический случай

Пациентка — женщина 1965 г. р. В конце мая 2022 года начала отмечать появление

сукровичных выделений из влагалища, в связи с чем обратилась в женскую консультацию при поликлинике по месту жительства. При осмотре у гинеколога выявлена опухоль шейки матки, пациентка направлена на консультацию к онкологу в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (ГКОД) за консультативной помощью, обследованием и дальнейшим лечением. По результатам инструментальных и лабораторных методов обследования (КТ органов грудной клетки, брюшной полости с внутривенным контрастированием и МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием и гистологического, и иммуногистохимического исследования) установлен диагноз: рак шейки матки cT2cN1M1/IV (забрюшинные лимфатические узлы, легкие). Иммуногистохимическое исследование (ИГХ): без признаков dMMR/MSI-H, PD-L1 (22C3): CPS=100.

Учитывая распространенность основного заболевания, гистологический тип опухоли, решением консилиума, пациентке в условиях дневного стационара СПб ГБУЗ «ГКОД» в июле 2022 года начата терапия 1-й линией ПХТ (полихимиотерапия) по схеме ТС+Бевацизумаб. В процессе лечения у пациентки прекратились сукровичные выделения из влагалища. По завершении 6 циклов ПХТ (в конце октября 2022 года) по результатам контрольного обследования отмечался частичный регресс таргетных очагов, в связи с чем было принято решение о продолжении таргетной терапии (ТТ) в монорежиме (препаратом Бевацизумаб). В связи с достижением рекомендуемого суммарного количества введений бевацизумаба, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (до 18 введений), в июне 2023 г. пациентка завершила ТТ в монорежиме препаратом Бевацизумаб. При очередном плановом контрольном обследовании в конце сентября 2023 года, в процессе динамического наблюдения, было выявлено прогрессирование заболевания в виде продолженного роста очагов в легких и забрюшинных лимфоузлах (которые наблюдали с самого начала лекарственной терапии). С учетом удовлетворительного общего состояния пациентки, выявленного прогрессирования основного заболевания, гистологического типа опухоли консилиумом СПб ГБУЗ «ГКОД» принято решение о проведении 2-й линии иммунотерапии Пембролизумабом. С конца октября 2023 года по март 2024 года пациентка получила 10 введений

Пембролизумаба с эффектом стабилизации заболевания. В марте 2024 года в межцикловом периоде пациентка с признаками ОРВИ была госпитализирована в инфекционное отделение дежурного стационара города Санкт-Петербурга. Пациентка обследована, по результатам лабораторных методов исследования в общем анализе крови (ОАК) выявлен незначительный лейкоцитоз ($11,9 \times 10^9/\text{л}$), анемия 1 степени ($\text{Hb}=98 \text{ г/л}$), в биохимическом анализе крови: уровень креатинина 1017 мкмоль/л , К, Na, ТТГ — в норме, по данным общего анализа мочи (ОАМ): протеинурия ($>0,91$ — положительный), лейкоцитурия (571 сплошь), бактериурия (626 сплошь). Также проведены инструментальные исследования с целью установления причины, повлекшей за собой изменения в лабораторных показателях. По результатам ЭКГ и ЭхоКГ не было получено данных за острую сердечно-сосудистую патологию (показатели в пределах нормы); УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства — без убедительных данных, свидетельствующих о механическом воздействии, на чашечно-лоханочную систему, с умеренным увеличением почек в размерах (до 14 см слева и до 16 см справа, без структурных изменений); КТ органов грудной клетки — сохраняются множественные очаги в легких до 15 мм в диаметре, без увеличения в размерах и количестве; КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства — увеличение размеров обеих почек (слева — 15 см, справа — 17 см), полостные системы почек не расширены; в левой почке сохраняется конкремент до 5 мм, паренхима левой почки однородная; в правой почке единичная киста 3 мм, забрюшинная лимфаденопатия до 19 мм максимально по короткой оси, размеры и количество прежние. В результате обследования проведена дифференциальная диагностика между различными причинами развития ОПП, а именно, исключены данные, свидетельствующие об острой сердечно-сосудистой недостаточности (ИМ, кардиогенный шок, миокардиодистрофия), обезвоживании, обструкции мочевыводящих путей вследствие сдавления конгломератами лимфоузлов, также исключен прием препаратов, обладающих нефротоксическим действием (НПВП и ИПП). Пациентка осмотрена нефрологом в условиях стационара и, учитывая исключаящие вышеперечисленные причины, принимая во внимание анамнез заболевания, выставлен

диагноз исключения: острый канальцевый некроз токсического генеза (на фоне ТТ/ИТ?). В связи с полученными данными пациентке своевременно назначена терапия в соответствии со стандартами лечения иоНЯ (согласно практическим рекомендациям по лечению редких иоНЯ в рамках Российского общества клинической онкологии — RUSSCO) в виде глюкокортикостероидов (ГКС) в дозах 2 мг/кг (по преднизолону) с постепенным снижением доз ГКС каждые 5 дней на 20% с последующей их полной отменой. Период, затраченный на лечение иоНЯ, с момента начала терапии ГКС до их полной отмены, составил 30 дней. В табл. 2 представлена динамика снижения уровня креатинина крови и повышения уровня СКФ в зависимости от доз ГКС.

было рекомендовано завершить терапию ИКТ, а именно пембролизумабом, учитывая развившееся иоНЯ 3 степени тяжести и продолжить динамическое наблюдение (согласно практическим рекомендациям по лечению иоНЯ в рамках Российского общества клинической онкологии — RUSSCO).

Вывод

Данный клинический случай показывает, что несмотря на активное внедрение в современную клиническую практику ИКТ, доказавших свою эффективность при лечении злокачественных новообразований, их уникальный механизм действия может обуславливать изменение профиля НЯ с развитием иммуноопосредованного повреждения различных

Динамика снижения креатинина в зависимости от доз глюкокортикостероидов

Table 2

Dynamics of creatinine reduction depending on the dose of glucocorticosteroids			
Уровень креатинина, мкмоль/л	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Электролиты (К, Na)	Доза глюкокортикостероидов (по преднизолону), мг/кг
1017	3	N	2
913	4	N	↓ на 20% через 5 дней
615	6	N	↓ на 20% через 5 дней
454	9	N	↓ на 20% через 5 дней
295	14	N	↓ на 20% через 5 дней
231	18	N	↓ на 20% через 5 дней
178	27	N	↓ на 20% через 5 дней
152	32	N	Отмена

Терапию ГКС пациентка начала в условиях инфекционного отделения под наблюдением нефролога, в последующем, с выявленным снижением уровня креатинина и отсутствием клинических проявлений иоНЯ, в удовлетворительном общем состоянии выписана под наблюдение терапевта и онколога. Далее коррекция терапии ГКС и контроль лабораторных показателей проводился в условиях СПб ГБУЗ «ГКОД». Однако, несмотря на терапию ГКС, достичь нормальных значений уровня креатинина крови не удалось, но учитывая отсутствие ухудшения общего состояния, отсутствие клинической симптоматики, купирование иоНЯ до 1 степени, терапия ГКС прекращена. Пациентка в начале мая 2024 года выполнила контрольное обследование на базе СПб ГБУЗ «ГКОД», по результатам которого сохраняется стабилизация опухолевого процесса. Решением консилиума

органов и тканей, в том числе и стороны почек. Наиболее часто встречается ОПП в результате ОТИН и/или острого повреждения канальцев, однако возможно развитие целого спектра нарушений, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Подход к терапии иоНЯ определяется их степенью тяжести и в случаях значимого нарушения функции почек заключается в отмене 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. Большое 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.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, No 8. P. 711–723. [https:// doi.org/10.1056/NEJMoa1003466](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466).
2. Izzedine H., Mateus C., Boutros C. et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. Vol. 32, No. 6. P. 936–942. doi: 10.1093/ndt/gfw382.
3. Hu R., Chen M., Xu Y. et al. Renal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor // *Asia Pac J. Clin Oncol.* 2020. Vol. 16, No. 6. P. 305–311. doi: 10.1111/ajco.13387.
4. 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. Vol. 17, No. 10. P. 2919–2927. doi: 10.1681/ASN.2006050418.
5. Wuthrich R.P., Glimcher L.H., Yui M.A. et al. MHC class II, antigen presentation and tumor necrosis factor in renal tubular epithelial cells // *Kidney Int.* 1990. Vol. 37, No. 2. P. 783–792. doi: 10.1038/ki.1990.46.
6. Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. The PD-1 pathway in tolerance and Autoimmunity // *Immunol. Rev.* 2010. Vol. 236. P. 219–242. doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00923.
7. Murakami N., Motwani S., Riella L.V. Renal complications of immune checkpoint blockade // *Curr. Probl. Cancer.* 2017. Vol. 41, No. 2. P. 100–110. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2016.12.004.
8. 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. Vol. 19, No. 11. P. 2713–2720. doi: 10.1093/ndt/gfh423.
9. 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. Vol. 11, No. 17. P. 179–186. doi: 10.1177/1758835919875549.
10. Herrmann S.M., Perazella M.A. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune- Related Adverse Renal Events // *Kidney Int Rep.* 2020. Vol. 5, No. 8. P. 1139–1148. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.018.
11. Zha H., Han X., Zhu Y. et al. Blocking C5aR signaling promotes the anti-tumor efficacy of PD-1/PD-L1 blockade // *Oncoimmunology.* 2017. Vol. 6, No. 10. P. 1349–1420. doi: 10.1080/2162402X.2017.1349587.
12. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, No. 2. P. 158–168. doi: 10.1056/NEJMra1703481.
13. Champiat S., Lambotte O., Barreau E. et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27, No 4. P. 559–574. doi: 10.1093/annonc/mdv623.
14. Voskens C.J., Goldinger S.M., 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. Vol. 8, No. 1. P. 537–545. doi: 10.1371/journal.pone.0053745.
15. Cortazar F.B., Marrone K.A., Troxell M.L. et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors // *Kidney Int.* 2016. Vol. 90, No. 3. P. 638–647. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.008
16. Hofmann L., Forschner A., Loquai C. et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy // *Eur. J. Cancer.* 2016. Vol. 60. P. 190–209. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.025.
17. Perazella M.A., Shirali A.C. Nephrotoxicity of Cancer Immunotherapies: Past, Present and Future // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. Vol. 29, No. 8. P. 2039–2052. doi: 10.1681/ASN.2018050488.
18. Mamlouk O., Selamet U., Machado S. et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center Experience // *J. Immunother. Cancer.* 2019. Vol. 7, No. 1. P.225–229. doi: 10.1186/s40425-018-0478-8.
19. 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. Vol. 8, No. 2. P. 198–202. doi: 10.1136/jitc-2020-001198.
20. Seethapathy H., Zhao S., Chute D.F. et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 14, No. 12. P. 1692–1700. doi: 10.2215/CJN.00990119.
21. 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. Vol. 34, No. 1. P. 108–117. doi: 10.1093/ndt/gfy105.
22. Cortazar F.B., Kibbelaar Z.A., Glezerman I.G. et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 31, No. 2. P. 435–446. doi: 10.1681/ASN.2019070676.
23. Wanchoo R., Karam S., Uppal N.N. et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review // *Am J. Nephrol.* 2017. Vol. 45, No. 2. P. 160–169. doi: 10.1159/000455014.

24. 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. Vol. 8, No. 1. P. 467–472. doi: 10.1136/jitc-2019-000467.
25. Захарова Е.В., Остроумова О.Д. Онконефрология: поражения почек при использовании противоопухолевых препаратов // *Нефрология и диализ*. 2020. Т. 22, № 3. С. 383–395 [Zakharova E.V., Ostroumova O.D. Onconephrology: Anticancer Drug-induced Kidney Damage. *Nephrology and Dialysis*, 2020, Vol. 22, No. 3, pp. 383–395 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-3-383-95>.
26. Shirali A.C., Perazella M.A., Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients // *Am. J. Kidney Dis*. 2016. Vol. 68, No. 2. P. 287–291. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.057.
27. Belliere J., Meyer N., Mazieres J. et al. Acute interstitial nephritis related to immune checkpoint inhibitors // *Br.J. Cancer*. 2016. Vol. 15, No. 12. P. 1457–1461. doi: 10.1038/bjc.2016.358.

Вклад авторов.

Е. А. Мгарь: сбор и обработка данных по теме статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи.

Р. В. Орлова: научное руководство.

Н. П. Беляк: научное консультирование, редактирование статьи.

Authors' contributions.

E. A. Mgar: collection and processing of materials on the topic of the article, analysis and interpretation of the obtained data, writing the text of the article.

R. V. Orlova: scientific guidance.

N. P. Belyak: scientific consulting, editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Р. В. Орлова/R. V. Orlova

<https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>

Н. П. Беляк/N. P. Belyak

<https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>

Е. А. Мгарь/E. A. Mgar

<https://orcid.org/0009-0003-6646-9442>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Пациентка дала письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights.

The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила в редакцию/Received to the editor: 02.07.2024 г.;

Прошла рецензирование/Was reviewed: 03.09.2024 г.;

Принята в печать/Accepted for publication: 06.09.2024 г.