

# Клинический случай бевацизумаб-индуцированной тромботической микроангиопатии с острым почечным повреждением

А.В. Скворцов<sup>1</sup>, Е.А. Шахнова<sup>1</sup>, А.В. Осипова<sup>1</sup>, Н.В. Чеботарева<sup>1,2</sup>, Т.Н. Краснова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,

Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1, 119192, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет),

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, 119048, Москва, Российская Федерация

**Для цитирования:** Скворцов А.В., Шахнова Е.А., Осипова А.В. и соавт. Клинический случай бевацизумаб-индуцированной тромботической микроангиопатии с острым почечным повреждением. Нефрология и диализ. 2023. 25(3):426-433. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-426-433

## Bevacizumab-induced thrombotic microangiopathy with acute renal injury. A clinical case

A.V. Skvortsov<sup>1</sup>, E.A. Shakhnova<sup>1</sup>, A.V. Osipova<sup>1</sup>, N.V. Chebotareva<sup>1,2</sup>, T.N. Krasnova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, 27, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave, Moscow, 119192, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov University, 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russian Federation

**For citation:** Skvortsov A.V., Shakhnova E.A., Osipova A.V. et al. Bevacizumab-induced thrombotic microangiopathy with acute renal injury. A clinical case. Nephrology and Dialysis. 2023. 25(3):426-433. doi: 10.28996/2618-9801-2023-3-426-433

**Ключевые слова:** тромботическая микроангиопатия, анти-VEGF препарат, острое повреждение почек, колоректальный рак

### Резюме

Неоангиогенез играет важнейшую роль в обеспечении трофики тканей злокачественных опухолей, а также обуславливает метастазирование и опухолевую прогрессию. Одним из ключевых факторов образования сосудов микроциркуляторного русла являются сигнальные белки из семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor). К настоящему времени в клиническую онкологию внедрено несколько препаратов, обладающих способностью блокировать передачу сигналов через путь VEGF. Блокирование таких сигналов приводит к нарушению питания опухоли и тем самым замедляет ее рост. Препараты данной группы нашли свое применение в том числе и при колоректальном раке. Одним из таких препаратов является бевацизумаб. Однако описан и ряд побочных эффектов блокады VEGF-пути, среди них артериальная гипертензия, нарушение функции почек и протеинурия, кроме того, в литературе встречаются сообщения о развитии тромботической микроангиопатии (ТМА) и кровотечениях на фоне терапии препаратами из группы блокаторов VEGF. В статье приведено клиническое наблюдение пациентки, получавшей адъювантную полихимиотерапию колоректального рака с применением бевацизумаба.

Адрес для переписки: Алексей Вячеславович Скворцов

e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru

Corresponding author: Alexey V. Skvortsov

e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8743-5207>

Лечение осложнилось развитием тромботической микроангиопатии с острым анурическим повреждением почек. При обследовании в условиях нефрологического стационара отмечалась анурия, повышение уровня азотистых шлаков, признаки микроангиопатической гемолитической анемии (повышение уровня ЛДГ, шизоцитоз), отмечалось значительное повышение уровня D-димера. Течение заболевания осложнилось рецидивирующим кишечным кровотечением. При колоноскопии был выявлен новый солидный очаг опухолевого роста в области купола слепой кишки. В связи с невозможностью резекции опухолевого очага проводилась консервативная гемостатическая терапия. Пациентка получала заместительную почечную терапию гемодиализацией, проводились сеансы плазмообмена. В динамике было отмечено восстановление диуреза. Для определения дальнейшей тактики ведения пациентки была направлена под наблюдение онкологов. В тексте статьи обсуждены сложности прогнозирования острого повреждения почек и трудности мультидисциплинарного ведения пациентов с осложнениями анти-VEGF терапии.

### Abstract

Angiogenesis plays a crucial role in the tissue tropism of malignant tumors, as well as determines metastasis and tumor progression. One of the key factors of vascular growth is signaling proteins of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family. To date, clinical oncology has introduced several drugs that block messaging via the VEGF pathway. Blocking these signals leads to the disruption of tumor tropism and thus slows down its growth. One such drug is bevacizumab. However, several side effects of VEGF-pathway blockade were also described, including arterial hypertension, renal dysfunction, and proteinuria. There are reports on the development of thrombotic microangiopathy (TMA) and bleeding disorders during therapy with the anti-VEGF drugs group. The article presents a clinical case of a patient who received adjuvant polychemotherapy for colorectal cancer with bevacizumab. Treatment was complicated by KDIGO stage 3 acute kidney injury with features of thrombotic microangiopathy. On examination in our department, anuria, increased BUN level, signs of microangiopathic hemolytic anemia (increased LDH level, schizocytosis) and a significant increase in D-dimer level were noted. The course of the disease was complicated by recurrent intestinal bleeding. A colonoscopy revealed a new solid lesion of tumor growth in the caecum. Because of the unresectability of the tumor lesion, conservative hemostatic therapy was administered. The patient received renal replacement therapy with hemofiltration, and plasma exchange sessions were performed. In 15 days, diuresis was restored. To determine further management tactics, the patient was referred to oncologists. The difficulties of predicting acute kidney injury and of multidisciplinary management of patients with complications of anti-VEGF therapy are discussed in the article.

**Key words:** *thrombotic microangiopathy, anti-VEGF, acute kidney injury, colorectal cancer*

### Введение

Белки семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) являются сигнальными молекулами, стимулирующими процесс ангиогенеза. В настоящее время известны белки VEGF-A, -B, -C, -D, -E, плацентарный фактор роста 1 типа (PlGF1), плацентарный фактор роста 2 типа (PlGF2), при этом VEGF-A играет ключевую роль в процессе образования новых кровеносных сосудов микроциркуляторного русла [1, 2]. Неангиогенез имеет важнейшее значение в обеспечении трофики опухолевых тканей, а также обуславливает метастазирование и опухолевую прогрессию. Блокирование сигналов, передаваемых через VEGF, приводит к нарушению питания опухоли и тем самым замедляет ее рост. В настоящее время препараты с антиангиогенным эффектом широко используются в клинической онкологии, в том числе и при колоректальном раке [3]. Одним из препаратов данной группы является бевацизумаб. Препарат представляет собой моноклональное анти-

тело, связывающееся с VEGF, и предотвращающее его взаимодействие с его VEGFR2 на поверхности клеток эндотелия [4]. Блокада сигнального пути VEGF приводит к развитию артериальной гипертензии, ухудшению функции почек и протеинурии [1, 5-12]. Установлено, что почечные осложнения анти-VEGF терапии связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и тромботической микроангиопатии (ТМА) [13]. Помимо почечных осложнений при лечении бевацизумабом отмечается высокий риск кровотечений и тромбозов [14, 15].

Мы представляем клиническое наблюдение пациентки, получавшей терапию бевацизумабом для лечения колоректального рака, с развитием острого повреждения почек (ОПП) в рамках ТМА.

### Клиническое наблюдение

В 2016 году у пациентки в возрасте 69 лет без какой-либо коморбидной патологии в анамнезе диагностирован рак сигмовидной кишки, pT3bN0M0, IIa стадия (KRASmut, NRASwt, BRAFwt, MSS).

Таблица 1 | Table 1

Динамика лабораторных показателей у пациентки со вторичной лекарственной ТМА, индуцированной бевацизумабом  
Dynamics of laboratory parameters in patient with Bevacizumab-induced thrombotic microangiopathy

Показатель	18.10.2022	20.10.2022 (амбулаторно)	21.10.2022 (стационар по месту жительства)	24.10.2022 (при поступлении, МНОЦ МГУ)	25.11.2022	14.12.2022 (при выписке)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	129	39,1		28	122	73
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$			5,82	1,66	6,71	2,5
Гемоглобин, г/л	108	90	77	86	76	79
Шистоциты, % (<0,5%)				>2	<1	
ЛДГ, ЕД/л (140-280)	318	1611		780	289	180
Билирубин общий, мкмоль/л		142	58,5	23,1	14,6	9,8
Билирубин прямой, мкмоль/л		91,76		5,6	3,8	
Билирубин не прямой, мкмоль/л		50,24		17,5	10,8	
Креатинин, мкмоль/л	60		396	774	322	90
Мочевина, ммоль/л			26,9	45	16,4	5,1
D-димер, мг/л (0-0,75)	0,9			выше порога определения	1,62	0,65
СОЭ, мм/ч		45	40	20		20
Протеинурия, г/л		1,5			0,2	0
Эритроцитурия, клеток/мкл (0,0-22,7)		сплошь			17,6	12,3

В декабре 2016 г. по месту жительства выполнена левосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя овариэктомия, резекция мочевого пузыря. С января по сентябрь 2017 г. проведено 12 циклов адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме De Gramont (кальция фолинат, 5-фторурацил). На фоне терапии отмечалось прогрессирование заболевания в виде единичных очагов метастазирования в печени. В июне 2018 г. проведена лапароскопическая резекция 3 и 8 сегментов печени. В связи с дальнейшим прогрессированием в мае 2019 г. выполнена резекция тонкой кишки, а также иссечение метастазов передней брюшной стенки. Назначена ПХТ по схеме FOLFIRI (кальция фолинат, 5-фторурацил, иринотекан) в сочетании с бевацизумабом, курс которой проводился с сентября 2019 г. по февраль 2020 г. При контрольном обследовании в июле 2020 г. обнаружены новые очаги метастазирования в печени. Схема ПХТ заменена на FOLFOX (кальция фолинат, 5-фторурацил, оксалиплатин) + бевацизумаб, с июля 2020 г. по октябрь 2020 г. проведено 8 курсов. В феврале 2021 г. выявлено увеличение размеров прежних очагов в печени и появление новых. Произведена реиндукция ПХТ по схеме FOLFOX (в редуцированных дозах), продолжена терапия бевацизумабом, проведено еще 7 курсов. В июле 2022 г. пациентка впервые отметила преходящее повышение артериального давления (АД), точные значения неизвестны. По данным лабораторных исследований в октябре 2022 г. значимых отклонений лабораторных параметров выявлено не было (Табл. 1). После 6 курса ПХТ однократно отмечала макрогематурию. На следующий день после 7 курса ПХТ (20.11.2022 г.) пациентка отметила озноб, макрогематурию со сгустками

крови, мелену, повышение АД до 165 и 90 мм рт.ст. с последующим снижением АД до 80 и 50 мм рт.ст., развитие анурии (диурез до 30 мл в сутки). Отмечены признаки гемолитической анемии (снижение гемоглобина крови до 90 г/л, повышение уровней лактатдегидрогеназы до 1611 ЕД/л, общего билирубина до 142 мкмоль/л). Госпитализирована по месту жительства в отделение урологии в связи с анурией. При обследовании сохранялись признаки гемолиза, выявлена тромбоцитопения и повышение уровня креатинина. Исключены урологические причины острого повреждения почек. Пациентка консультирована нефрологом и госпитализирована в нефрологическое отделение МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

При физикальном обследовании обращали на себя внимание сухость и бледность кожных покровов, приглушение тонов сердца. Температура тела 36,7°C, АД 120 и 68 мм рт.ст., ЧСС 67 уд. в мин. Отеков не наблюдалось, симптом поколачивания по поясничной области отрицателен. Диурез не превышал 50 мл в сутки. Стул оформленный, обычной окраски.

По данным лабораторных исследований при поступлении сохранялись анемия, тромбоцитопения, впервые выявлена лейкопения. Показатель D-димера многократно превышал референсный порог. При микроскопии мазка крови выявлено увеличение количества шистоцитов более 2%. Динамика лабораторных показателей представлена в Таблице 1. По данным ультразвукового исследования почек отмечены диффузные изменения паренхимы и снижение эхогенности почечных пирамид, мочевой пузырь пуст.

Течение болезни осложнилось рецидивом кишечного кровотечения в области сигмо-ректального анастомоза, при колоноскопии выявлен новый солидный очаг опухолевого роста в области купола слепой кишки с явлениями выраженной контактной кровоточивости. Рассматривалась возможность хирургической резекции нового опухолевого очага, однако с учетом выраженного карциноматоза брюшины и спасечного процесса не представлялось возможным выполнение данного вмешательства.

Сформулирован клинический диагноз: рак сигмовидной кишки, pT3bN0M0 pL1 pV0 R0, IIa стадия. KRASmut, NRASwt, BRAFwt, MSS. Левосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя овариэктомия, резекция мочевого пузыря в 2016 г. Адьювантная химиотерапия по схеме De Gramont, 12 циклов. Прогрессирование процесса – единичные метастазы в печени, лапароскопическая резекция 3 и 8 сегментов печени в 2018 г. Прогрессирование процесса – карциноматоз брюшины, резекция тонкой кишки и метастазов передней брюшной стенки в 2019 г. ПХТ по схеме FOLFIRI + бевацизумаб. ПХТ по схеме FOLFOX + бевацизумаб. Прогрессирование процесса – новообразование купола слепой кишки.

Осложнения: тромботическая микроангиопатия с поражением почек, желудочно-кишечного тракта (единичные язвы тела желудка Forrest IIc), микроангиопатическая гемолитическая анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения. Острое повреждение почек 3 стадии по KDIGO. Рецидивирующие кишечные кровотечения из опухоли купола слепой кишки (эндоскопически соответствует инвазивной аденокарциноме) и области сигмо-ректального анастомоза.

Проводилась консервативная гемостатическая терапия, применялись аппликации гемостатических препаратов эндоскопически, трансфузии эритроцитарной взвеси с эффектом. Проводимая терапия способствовала купированию кишечного кровотечения. Сохранение анурии в течение трех дней, метаболический ацидоз (рН 7,29, SBE -11,2 ммоль/л) и нарастание азотемии (мочевина 45 ммоль/л) являлись показанием к экстренному началу гемодиализа.

Сочетание тяжелого ОПП с признаками микроангиопатического гемолиза (гемолитической анемии, тромбоцитопении) позволило диагностировать ТМА вторичного лекарственного генеза. Проведен сеанс плазмообмена и трансфузии свежзамороженной плазмы (всего 13) с введением гепарина. С 15 дня госпитализации отмечалось постепенное восстановление диуреза, уменьшение креатинина сыворотки крови. Прекращены процедуры гемодиализа. Через 3 недели отмечено полное восстановление азотвыделительной функции почек (креатинин крови через месяц 90 мкмоль/л), нормализация количества лейкоцитов, сохраняется анемия и тромбоцитопе-

ния. Консультирована химиотерапевтом, обсуждалась возможность продолжения монотерапии иринотеканом.

## Обсуждение

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует серьезные осложнения анти-VEGF-терапии бевацизумабом, которые являются препятствием для реализации протоколов лекарственной терапии у больных с распространенной формой злокачественного образования. Первым проявлением нежелательной реакции на комбинацию FOLFOX с бевацизумабом у нашей пациентки явилась артериальная гипертензия, появление которой предшествовало развитию тяжелого ОПП. Так, по данным метаанализа 105 рандомизированных контролируемых исследований относительный риск артериальной гипертензии в группе пациентов, получающих анти-VEGF препараты, оказался в 3,22 (ДИ95% 2,83-3,65) раза выше, чем контрольной группе [16]. По данным некоторых авторов артериальная гипертензия может развиваться уже в течение первых недель лечения анти-VEGF-препаратами и является фактором риска ухудшения функции почек [17]. У наблюдаемой нами пациентки за несколько месяцев до ОПП отмечались эпизоды повышения артериального давления после введения препаратов, однако АГ носила транзиторный характер и не требовала постоянной терапии.

Протеинурия является другим характерным проявлением нефротоксичности анти-VEGF-препаратов. Метаанализ 5 крупных исследований выявил более частое появление протеинурии у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию, по сравнению с контрольной группой (ОР 4,43; ДИ95% 0,49-40,0) [18].

К настоящему времени предложен целый ряд возможных патологических механизмов, обуславливающих поражение почек при терапии анти-VEGF-препаратами. Описаны и специфические особенности нефропатии, ассоциированной с применением бевацизумаба.

С точки зрения авторов детальное рассмотрение патофизиологических и патоморфологических аспектов обсуждаемого вопроса выходит за рамки настоящей публикации, однако представляется допустимым кратко охарактеризовать некоторые из них.

Развитие артериальной гипертензии на фоне терапии антиангиогенными препаратами объясняют способностью VEGF индуцировать высвобождение NO клетками эндотелия, таким образом блокада данного сигнального пути оказывает вазоконстрикторный эффект [19]. Кроме того, предполагается влияние бевацизумаба на перестройку микроциркуляторного русла, приводящую к повышению сосудистого сопротивления [20].

В качестве основного механизма развития протеинурии при применении анти-VEGF-препаратов обсуждается развитие подоцитопатии. Известно, что подоциты клубочков активно продуцируют VEGF-A, эндотелиальные клетки капиллярных петель в свою очередь экспрессируют специфические рецепторы к данной сигнальной молекуле (VEGFR-1 и VEGFR-2). Таким образом, сигнальный путь VEGF-A является одним из факторов формирования и поддержания нормальной функции фильтрационного барьера клубочков. Роль VEGF-A в патогенезе подоцитопатий подтверждается множественными экспериментами на животных моделях [21], а также некоторыми наблюдательными исследованиями при таких состояниях как преэклампсия [22]. Кроме того, протеинурия может являться следствием ишемического повреждения эндотелия клубочков при ТМА.

Развитие ОПП в представленном наблюдении сочеталось с другими характерными клинико-лабораторными признаками ТМА – микроангиопатической гемолитической анемией, шистоцитозом, повышением ЛДГ, тромбоцитопенией. В зарубежной литературе описаны аналогичные наблюдения, причем в ряде из них авторы указывают на ТМА, ограниченную поражением почек [23, 24].

В связи с тяжестью состояния нашей пациентке не была проведена биопсия почки. Однако по данным других авторов в случаях развития нефротоксичности анти-VEGF-препаратов обнаруживается морфологическая картина, характерная для ТМА: поражение микроциркуляторного русла почек в виде отека и набухания эндотелия, облитерации просвета капилляров, образования фибриновых тромбов, а также сглаживанием ножковых отростков подоцитов [25-27]. Особым патоморфологическим вариантом ТМА, встречающимся у пациентов, получающих терапию бевацизумабом, является так называемая бевацизумаб-ассоциированная гиалиновая окклюзивная микроангиопатия. При световой микроскопии обнаруживаются ШИК-позитивные массы, образующие псевдотромбы и заполняющие расширенные капилляры клубочков. Наиболее часто (82% по данным некоторых когортных исследований) данный морфологический паттерн клинически проявляется протеинурией нефротического уровня. [25, 26, 28]. Возможный механизм такого поражения клубочков предложен F.Person и соавт. Их гипотеза предполагает нарушение проницаемости эндотелия в результате блокады сигнального пути VEGF, приводящее к отложению белков плазмы в субэндотелиальном пространстве (без формирования иммунных комплексов) [29]. Несмотря на то, что случаи бевацизумаб-ассоциированной гиалиновой окклюзивной микроангиопатии, имеют некоторые общие черты с тромботической микроангиопатией, гистопатологическая картина при этой форме поражения почек сильно отличается как

от острой, так и от хронической тромботической микроангиопатии.

Учитывая анурическое повреждение почек у наблюдаемой нами пациентки, а также характерную лабораторную картину, авторы склонны рассматривать описываемый случай в рамках «классической» ТМА.

В настоящее время отсутствуют стандартизованные подходы к прогнозированию и профилактике осложнений анти-VEGF терапии, однако в соответствии с инструкцией по применению бевацизумаба при обнаружении уровня протеинурии более 2 г/сут лечение препаратом следует приостановить, продолжение терапии рекомендуется при условии снижения суточной протеинурии ниже данного значения. Некоторыми авторами также показано, что повышение систолического АД и высокая кумулятивная доза бевацизумаба являются предикторами развития повреждения почек [30, 31]. В большинстве случаев протеинурия и артериальная гипертензия разрешаются после отмены анти-VEGF-терапии, терапию можно продолжить, что является критически важным для пациентов, получающих ПХТ [13, 32]. Однако у нашей пациентки не было известно о каких-либо отклонениях в анализе мочи или изменении уровня креатинина сыворотки крови до развития тяжелого острого почечного повреждения, поэтому прогнозировать развитие тяжелой нефротоксичности не представлялось возможным.

Не разработаны и стандартизированные подходы к ведению пациентов с ТМА, ассоциированной с терапией бевацизумабом и другими антиангиогенными препаратами. Так, в некоторых клинических наблюдениях продемонстрирован эффект экулизумаба – препарата, блокирующего терминальную активность комплемента [33, 34]. Эффективность применения плазмообмена и трансфузий свежезамороженной плазмы при вторичных лекарственных ТМА изучена в меньшей степени. Однако мы полагаем, что данная тактика в наблюдаемом нами случае возымела эффект в отношении восстановления функции почек и стабилизации количества тромбоцитов.

Известно, что анти-VEGF терапия сопровождается высоким риском как кровотечений, так и тромботических осложнений [14, 15]. У наблюдаемой пациентки при поступлении выявлен высокий уровень D-димера, умеренное ускорение АЧТВ и протромбинового времени при нормальном уровне фибриногена – 2,25 г/л. Данные нарушения, по-видимому, отражающий активацию микротромбообразования в рамках ТМА, однако нельзя полностью исключать и возможный вклад усиления фибринолитических механизмов в рамках паранеопластических нарушений системы регуляции гемостаза [35]. В исследовании Mischì M. и соавт. повышение уровня D-димера прогнозирует риск тромботических событий и ухудшения функции почек при лечении бевацизумабом в течение 4-6 недель [36]. В связи с этим обсуждается

целесообразность назначения профилактических доз антикоагулянтных препаратов у пациентов с высоким уровнем D-димера с целью снижения риска повреждения почек [17]. Рецидивирующие кровотечения из опухоли кишечника у нашей пациентки лимитировали назначение антикоагулянтной терапии. Однако введение свежезамороженной плазмы, вероятно, способствовало прекращению кровотечения из опухоли и позволило ограничиться консервативными методами лечения геморрагического состояния.

## Заключение

Представлен случай вторичной лекарственной ТМА с развитием острого повреждения почек 3 стадии и кровотечения из опухоли кишки при длительном лечении анти-VEGF-препаратом бевацизумабом. Процедуры плазмообмена и введение свежезамороженной плазмы привели к полному восстановлению функции почек, прекращению кровотечения и стабилизации гематологических показателей.

*Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.*

*The authors declare no conflict of interests.*

### Вклад авторов:

А.В.С. – концепция, сбор и обработка клинических данных, написание текста; Е.А.Ш., Т.Н.К. – концепция, сбор и обработка клинических данных; А.В.О. – сбор и обработка клинических данных; Н.В.Ч. – концепция, окончательное редактирование текста рукописи.

### Author's contribution:

A.V.S. – concept of the work, collection and processing of clinical data, writing text; E.A.S., T.N.K. – concept of the work, collection and processing of clinical data, A.V.O. – collection and processing of clinical data; N.V.C. – concept of the work, writing text.

### Информация об авторах:

**Алексей Вячеславович Скворцов** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru, ORCID 0000-0001-8743-5207

**Шахнова Елена Алексеевна** – канд. мед. наук, заведующая отделением нефрологии ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, МНОЦ МГУ, e-mail: cuprum04@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4462-0653

**Осипова Алеся Владимировна** – врач-нефролог ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, МНОЦ МГУ, e-mail: alesyao@list.ru, ORCID 0000-0002-0409-8637

**Чеботарева Наталья Викторовна** – д-р мед.наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru, ORCID 0000-0003-2128-8560

**Краснова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, заведующая кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, доцент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, доцент, e-mail: krasnovamgu@yandex.ru, ORCID 0000-0001-6175-1076

### Author's information:

**A.V. Skvortsov**, e-mail: alex.v.skvortsov13@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8743-5207

**E.A. Shakhnova**, e-mail: cuprum04@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4462-0653

**A.V. Osipova**, e-mail: alesyao@list.ru, ORCID: 0000-0002-0409-8637

**N.V. Chebotareva**, e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2128-8560

**T.N. Krasnova**, e-mail: krasnovamgu@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6175-1076

## Список литературы

1. *Isselbacher H., Rixe O., Billemont B. et al.* Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis.* 2007. 50(2):203-218. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.04.025
2. *Ferrara N.* Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med (Berl).* 1999. 77(7):527-543. doi: 10.1007/s001099900019
3. *Мещеряков А.А.* Антиангиогенная терапия диссеминированного колоректального рака. Современная онкология. 2003. 15(3):12-5. <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26895>  
*Meshcheryakov A.A.* Antiangiogenneya terapiya disseminirovannogo kolorektalnogo raka. *Journal of Modern Oncology.* 2003. 15(3):12-5. <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26895>
4. *Estrada C.C., Maldonado A., Mallipattu S.K.* Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol.* 2019. 30(2):187-200. doi: 10.1681/ASN.2018080853
5. *Sane D.C., Anton L., Brosniban K.B.* Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis.* 2004. 7(3):193-201. doi: 10.1007/s10456-004-2699-3
6. *van Heeckeren W.J., Ortiz J., Cooney M.M. et al.* Hyperten-

sion, proteinuria, and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling: clinical toxicity, therapeutic target, or novel biomarker? *J Clin Oncol*. 2007. 25(21):2993-2995. doi: 10.1200/JCO.2007.11.5113

7. *Soria J.C., Massard C., Izçedine H.* From theoretical synergy to clinical supra-additive toxicity. *J Clin Oncol*. 2009. 27(9):1359-1361. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8595

8. *Hurwitz H., Saini S.* Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol*. 2006. 33(5 Suppl 10):S26-S34. doi:10.1053/j.seminoncol.2006.08.001

9. *Kabbinavar F.F., Schulz J., McCleod M. et al.* Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005. 23(16):3697-3705. doi: 10.1200/JCO.2005.05.112

10. *Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al.* Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006. 295(21):2516-2524. doi: 10.1001/jama.295.21.2516

11. *Demetri G.D., van Oosterom A.T., Blackstein M. et al.*, Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU11248 in patients following failure of imatinib for metastatic GIST. *Journal of Clinical Oncology*. 2005. 34:308.

12. *Kane R.C., Farrell A.T., Saber H. et al.* Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006. 12(24):7271-7278. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1249

13. *Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J. et al.* VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008. 358(11):1129-1136. doi:10.1056/NEJMoa0707330

14. *Scappaticci F.A., Skillings J.R., Holden S.N. et al.* Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007. 99(16):1232-1239. doi: 10.1093/jnci/djm086

15. *Kilickap S., Abali H., Celik I.* Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol*. 2003. 21(18):3542-3543. doi: 10.1200/JCO.2003.99.046

16. *Yin G., Zhao L.* Risk of hypertension with anti-VEGF monoclonal antibodies in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of 105 phase II/III randomized controlled trials. *J Chemother*. 2022. 34(4):221-234. doi: 10.1080/1120009X.2021.1947022

17. *Чеботарева Н.В., Гречухина К.С., Жукова А.Г. и соавт.* Факторы, уменьшающие нефротоксичность анти-VEGF противоопухолевых препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022. 31(1):56-61. doi: 10.32756/0869-5490-2022-1-56-61

*Chebotareva N., Grechukhina K.S., Zhukova L.G. et al.* Factors decreasing nephrotoxicity of anti-VEGF antitumor drugs. *Clinical pharmacology and therapy*. 2022. 31(1):56-61. doi: 10.32756/0869-5490-2022-1-56-61

18. *Lees J.S., Dobbin S.J.H., Elyan B.M.P. et al.* A systematic review and meta-analysis of the effect of intravitreal VEGF inhibitors on cardiorenal outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2022. 38(7):1666-1681. doi: 10.1093/ndt/gfac305

19. *Henry T.D., Annex B.H., McKendall G.R. et al.* The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in Ischemia for Vascular Angiogenesis. *Circulation*. 2003. 107:1359-1365. doi: 10.1161/01.cir.0000061911.47710.8a

20. *Mourad J.J., des Guetz G., Debbabi H. et al.* Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*. 2008. 19:927-93. doi: 10.1093/annonc/mdm550

21. *Eremina V., Baelde H.J., Quaggin S.E.* Role of the VEGF--a signaling pathway in the glomerulus: evidence for cross-talk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol*. 2007. 106(2):p32-p37. doi: 10.1159/000101798

22. *Levine R.J., Maynard S.E., Qian C. et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004. 350(7):672-83. doi: 10.1056/NEJMoa031884

23. *Toriu N., Sekine A., Mizuno H. et al.* Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2019. 12(2):391-400. doi: 10.1159/000500716

24. *Hsu P.C., Chen T.D., Tsai T.Y. et al.* Bevacizumab-Induced Thrombotic Microangiopathy (TMA) in Metastatic Lung Adenocarcinoma Patients Receiving Nivolumab Combined with Bevacizumab, Carboplatin and Paclitaxel: Two Case Reports. *Clin Pract*. 2023. 13(1):200-205. doi: 10.3390/clinpract13010018

25. *Ozawa M., Obtani H., Komatsuda A. et al.* VEGF-VEGFR2 inhibitor-associated hyaline occlusive glomerular microangiopathy: a Japanese single-center experience. *Clin Exp Nephrol*. 2021. 25(11):1193-1202. doi: 10.1007/s10157-021-02090-z

26. *Прокопенко Е.И.* Тромботическая микроангиопатия после трансплантации почки: что скрывается за морфологической картиной? Обзор литературы. *Нефрология и диализ*. 2019. 21(4):404-418. doi: 10.28996/2618-9801-2019-4-404-418

*Prokopenko E.I.* Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: what is behind the pathology pattern? *Nephrology and dialysis*. 2019. 21(4):404-418. doi: 10.28996/2618-9801-2019-4-404-418

27. *Usni J., Glezerman I.G., Salvatore S.P. et al.* Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol*. 2014. 45(9):1918-1927. doi: 10.1016/j.humpath.2014.05.015

28. *Pfister F., Amann K., Daniel C. et al.* Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy. *Histopathology*. 2018. 73(6):990-1001. doi: 10.1111/his.13716.

29. *Person F., Rinschen M.M., Brix S.R. et al.* Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy. *Mod Pathol*. 2019. 32(5):684-700. doi: 10.1038/s41379-018-0186-4.

30. *Мещереяков А.А.* Лечение и профилактика побочных эффектов антиангиогенной терапии у больных метастатическим колоректальным раком. *Российский онкологический журнал*. 2017. 22(3): 164-168. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-3-164-168

*Meshcheryakov A.A.* Prophylaxis and treatment of side effects of antiangiogenic therapy in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Russian Journal of Oncology*. 2017. 22(3):164-168. doi: 10.18821/1028-9984-2017-22-3-164-168

31. *Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Жукова А.Г. и соавт.* Ранние биомаркеры нефротоксичности анти-VEGF противоопухолевых препаратов. *Терапевтический архив*. 2022. 94(6):725-730. doi: 10.26442/00403660.2022.06.201561

*Grechukhina K.S., Chebotareva N.V., Zhukova L.G. et al.* Urinary biomarkers of kidney injury in patients treated with anti-VEGF drugs. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022. 94(6):725-730. doi: 10.26442/00403660.2022.06.201561

32. *Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al.* Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013. 14(1):29-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1

33. *Hilburg R., Geara A.S., Qiu M.K. et al.* Bevacizumab-associated thrombotic microangiopathy treated with eculizumab: A case series and systematic review of the literature. *Clin Nephrol.* 2021. 96(1):51-59. doi: 10.5414/CN110443

34. *İnözü M., Özlü S.G., Özyörük D. et al.* Eculizumab for bevacizumab induced thrombotic microangiopathy: A case report. *Pediatric Hematology Oncology Journal.* 2022. 7(4):169-172. doi: 10.1016/j.phoj.2022.08.006

35. *Mahmood N., Rabbani S.A.* Fibrinolytic System and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Applications. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021. 22(9):4358. doi: 10.3390/ijms22094358

36. *Misch M., Czabanka M., Dengler J. et al.* D-dimer elevation and paresis predict thromboembolic events during bevacizumab therapy for recurrent malignant glioma. *Anticancer Res.* 2013. 33(5):2093-2098.

Дата получения статьи: 26.03.2023

Дата принятия к печати: 15.07.2023

Submitted: 26.03.2023

Accepted: 15.07.2023