

УДК 616.5–06:616-006-085 (048.8)

Обзор

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОЖНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ МУЛЬТИКИНАЗНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОГЕНЕЗА (ОБЗОР)

Е. А. Шатохина — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, кандидат медицинских наук; **Л. С. Круглова** — ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, доктор медицинских наук.

IMMUNOPATHOGENETIC MECHANISMS OF SKIN TOXIC RESPONSE IN ANTITUMOR THERAPY WITH MULTIKINASE OF ANGIOGENESIS INHIBITORS (REVIEW)

E. A. Shatokhina — Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Associate Professor, Candidate of Medical Science; **L. S. Kruglova** — Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 4.07.2017 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2017 г.

Шатохина Е. А., Круглова Л. С. Иммунопатогенетические механизмы кожных токсических реакций противоопухолевой терапии мультикиназными ингибиторами ангиогенеза (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (3): 605–611.

Нарушение ангиогенеза связано с патогенезом многих заболеваний, но особенно выраженный патологический ангиогенез лежит в основе роста опухолей и метастазирования. Физиологический контроль над процессами ангиогенеза осуществляется многими факторами роста, один из основных — вазоэндотелиальный фактор роста VEGF, реализующий свои эффекты через рецепторы — протеинкиназы. Таргетная терапия различных опухолевых заболеваний, направленная на подавление ангиогенеза, нацелена на блокаду рецепторов к VEGF и другим проангиогенным факторам роста, но лекарственная блокада рецепторов к факторам роста и подавление опухолевого ангиогенеза ведут к нецелевому воздействию на основные клетки дермы — фибробласты. В результате изменения регуляторных механизмов, торможения физиологического обновления эпидермиса, подавления ангиогенеза и репарации при повреждении кожи появляются различные кожные токсические реакции, зависящие от рецепторов-мишеней ингибиторов ангиогенеза. Изучение механизмов нежелательных явлений таргетной терапии является актуальным направлением онкоиммунологии и дерматологии, что в дальнейшем поможет определить оптимальные схемы коррекции кожных токсических реакций и добиться максимальной эффективности терапии опухолей.

Ключевые слова: таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, ангиогенез, кожная токсичность, побочные эффекты, патогенез.

Shatokhina EA, Kruglova LS. Immunopathogenetic mechanisms of skin toxic response of antitumor therapy with multikinase of angiogenesis inhibitors (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (3): 605–611.

The violation of the angiogenesis is associated with pathogenesis of many diseases, but especially pronounced pathological angiogenesis underlies the growth of tumors and metastasis. The physiological control of the angiogenesis is carried out by many growth factors, one main factor — the vascular endothelial growth factor (VEGF), realizing their effects by receptors — protein kinases. The target therapy of various neoplastic diseases, based on the suppression of angiogenesis, aimed at blockade of receptors for VEGF and other pro-angiogenic growth factors. However, the medicine blockade of receptors for growth factors and suppression of tumor angiogenesis leads to inappropriate exposure are the main cells of the dermis — fibroblasts. As a result of changing the regulatory mechanisms of inhibition of the physiological renewal of epidermis, suppression of angiogenesis and repair when damaged skin there are various skin toxic reactions that are dependent on receptor targets of angiogenesis inhibitors. The study of the mechanisms of adverse events of targeted therapy is an important way of oncoimmunology and dermatology, which will further help to determine the optimal scheme of correction of dermal toxicity and maximize the effectiveness of the antitumor therapy.

Key words: target therapy, tyrosine kinase inhibitors, angiogenesis, skin toxicity, adverse events, pathogenesis.

Обеспечение кислородом тканей и органов кровеносными сосудами определяет их физиологическое функционирование, а также реактивность в патологических условиях. Несомненная роль механизмов образования сосудов: васкулогенеза и ангиогенеза.

Васкулогенез — эмбриональное формирование кровеносных сосудов — происходит из мезодермальных клеток через стадию гемангиобластов, которые также являются предшественниками клеток гемопоэза, затем ангиобластов, в результате агрегации которых образуется первичное сосудистое сплетение из мелких капилляров и дальнейший рост сосудов из эндотелиальных клеток [1, 2]. Исследования последних лет показали, что для формирования сосуда ангиобласты мигрируют под влиянием васкулярного

эндотелиального ростового фактора VEGF, который выступает хемоаттрактантом [3].

Ангиогенез — образование новых сосудов из уже существующей системы кровеносных сосудов, начинающееся после повреждения их стенки [2]. Стенки капилляров состоят из перicyтов, способных к дифференцировке в гладкомышечные клетки, остеобласты и фибробласты, т.е. обладают огромным пролиферативным потенциалом, необходимым при регенерации ран [4, 5]. Происходит ветвление капилляров за счет пролиферации и миграции эндотелиальных клеток. Два типа клеток кровеносных сосудов — эндотелиальные клетки и перicyты — активируются под влиянием факторов роста и компонентов внеклеточного матрикса, соответственно прекращение их воздействия ведет к стадии покоя [1, 2]. Адекватность ангиогенеза повреждению тканей играет значительную роль в репарации ран, в репродуктивном цикле женщин. Избыточная активность процессов ангиогенеза является патологичной и приводит к развитию аутоиммунных заболеваний

Ответственный автор — Шатохина Евгения Афанасьевна
Тел.: +79169627919
E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

(саркома Капоши, псориаз, ревматоидный артрит и др.); в то же время недостаточная активность ведет к развитию ишемии тканей, остеопорозу, язвенной болезни, плохому заживлению ран. В физиологических условиях ангиогенез детерминирован динамическим балансом между его стимуляторами (вазоэндотелиальный фактор роста VEGF, ангиогенин, фактор роста фибробластов FGF, тромбоцитарный фактор роста PDGF, эпидермальный фактор роста EGRF, инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующие факторы роста α и β , NO, интерлейкин-8 и неспецифические факторы, такие как матриксные металлопротеиназы) и ингибиторами (эндостатин, тромбоспондин, ангиостатин, растворимые рецепторы VEGF, рестин, вазостатин, ингибиторы матриксных металлопротеиназ) [6–9].

Вазоэндотелиальный фактор роста (VEGF). Основным индуктором ангиогенеза является вазоэндотелиальный фактор роста (васкулярный эндотелиальный ростовой фактор, VEGF), который осуществляет свои эффекты через рецепторы эндотелиальных клеток, такие как VEGFR-1 VEGFR-2, нейрофилин-1 и нейрофилин-2. Гипоксия является регулятором экспрессии VEGF, в результате он индуцирует плеiotропные реакции, позволяющие эндотелиальным клеткам пролиферировать, мигрировать, усиливать свою проницаемость, формировать связанную сеть и выживать. Таким образом, VEGF необходим для физиологического ангиогенеза и целостности структур организма, в то же время он выступает как провоспалительный цитокин, активизирующий макрофаги и клетки эндотелия, и является ведущим в патологическом ангиогенезе при опухолях [10–12]. VEGF был известен ранее как сосудистый фактор проницаемости, впоследствии были обнаружены рецепторы к нему на поверхности эндотелиальных и моноцитарно-макрофагальных клеток и доказана его митогенная активность. В настоящее время VEGF обнаружен в плаценте, почках, печени и мозге эмбриона, в яичниках, коже, сыворотке крови и синовиальной жидкости человека. Этот мультифункциональный цитокин продуцируется большим количеством клеток: макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, остеобластами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, мезенхиальными клетками клубочков почек, тромбоцитами и кератиноцитами. Уровень экспрессии VEGF прогрессивно уменьшается с течением жизни и в большинстве тканей взрослого человека определяется в небольших количествах, за исключением тканей, где активный ангиогенез является физиологически необходимым, таких как яичники, матка, кожа и ее придатки. Но при патологических состояниях (воспаление, ишемия, атеросклероз, опухоль) экспрессия VEGF реиндуцируется. Кроме того, на уровень экспрессии VEGF влияют проангиогенные факторы: эпидермальный ростовой фактор EGRF, фибробластный ростовой фактор FGF (fibroblast growth factor), тромбоцитарный ростовой фактор PDGRF (platelet-derived growth factor) и интерлейкин-1 β [10, 13].

Фундаментальным для понимания как физиологического развития сосуда, так и патогенеза патологического сосудистого образования является объяснение биохимических и молекулярных механизмов, которые определяют ангиогенез. Для перехода эндотелиальных клеток в ткани требуется активация на их поверхности рецепторов VEGF, которые реагируют на ростовой фактор и тем самым запускают процессы ангиогенеза, в том числе секрецию эндо-

телиальными клетками металлопротеиназ, которые расщепляют белковый и полисахаридный матрикс оболочки сосуда, что позволяет эндотелиальным клеткам мигрировать [10].

Рецепторы VEGF. Именно рецепторы к VEGF на поверхности различных клеток играют ведущую роль в реализации ответа на повышение концентрации VEGF. Рецепторы представляют собой трансмембранные рецепторные тирозинкиназы, которые фосфорилируются после связывания с лигандом VEGF. Мембрансвязанные тирозинкиназы — один из классов протеинкиназ. Это сложные белковые структуры, состоящие из трех частей: одна часть белка, расположенная с наружной стороны клетки, выполняет функции своеобразной антенны и улавливает (связывает) специфические факторы роста; вторая, встроенная в мембрану, удерживает в правильной ориентации; третья, цитозольная, часть белка содержит каталитический домен, осуществляющий фосфорилирование по остаткам тирозина только до тех пор, пока наружная часть белка находится в комплексе с фактором роста [14].

На поверхности эндотелиальных клеток существует два типа рецепторов VEGF: рецептор VEGF 1-го типа (Flt-1) и рецептор VEGF 2-го типа (KDR/Flk-1). Рецептор VEGF 1-го типа играет важную роль при опухолевом метастазировании, а также является причиной гипертензии и почечной дисфункции при эклампсии. Рецептор VEGF 3-го типа (VEGFR-3, или Flk-4) экспрессируется на поверхности нормальных эндотелиальных клеток артериальных сосудов, но он появляется на более поздних этапах на поверхности эндотелиальных клеток вен и лимфатических сосудов. Рецепторы VEGF обнаружены не только на эндотелиальных клетках, но и на макрофагах. Активация рецепторов запускает многочисленные внутриклеточные сигнальные каскадные пути, стимулирующие ангиогенез и индуцирующие провоспалительные реакции. Эндотелиальные клетки сосудистой сети опухолей доказанно имеют повышенную экспрессию рецепторов VEGF, т.е. в опухолевых клетках ответ на повышение концентрации VEGF значительно превосходит физиологический, с чем связана высокая эффективность таргетной терапии, направленной на блокирование рецепторов, чувствительных к VEGF и другим стимуляторам ангиогенеза (мультикиназным ингибиторам) [10, 13, 15].

Эффекты VEGF и других проангиогенных факторов в коже. Кровоснабжение дермы обеспечивается двумя сосудистыми сетями: поверхностной (расположена на границе сосочкового и сетчатого слоя дермы) и глубокой (на границе дермы и гиподермы). Множественные артериовенозные анастомозы богаты симпатической иннервацией. Сосудистая система кожи кроме транспортной и обменной выполняет терморегуляторную функцию и участвует в депонировании крови [16]. Результаты исследований сосудов дермы показывают их позитивную иммунореактивность к VEGF во всех возрастных группах, а также увеличение концентрации VEGF в микроциркуляторном русле с возрастом, что должно стимулировать образование новых сосудов. Однако с возрастом снижается количество сосудов в дерме, что может быть обусловлено снижением численности рецепторов к VEGF [7]. Подобные изменения в содержании VEGF и рецепторов к нему обнаружены и при изучении опухолевого ангиогенеза в условиях лечения ингибиторами роста сосудов [17], что может в какой-то мере объяснить механизм развития кож-

Таблица 1

Компоненты внеклеточного матрикса, синтезируемые дермальными фибробластами человека [19, 25] (с дополнением авторов)

Класс веществ	Основные представители
Коллаген	Коллагены типов I, III, IV, V, VI, VII
Гликопротеины	Фибронектин, фибриллин, тромбоспондин, ламинин, тенасцин
Гликозаминогликаны Протеогликаны	Гиалуроновая кислота, гепарансульфат, хондроитинсульфат, версикан, декорин
Белки, модифицирующие матрикс	Матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор металлопротеиназ
Цитокины	IL-1, — 6, — 10, TNF α
Факторы роста	TGF- β , CSF-1, GM-CSF, PDGF, bFGF, IGF-1, — 2, NGF, KGF, HGF, SCF, VEGF, CTGF
Хемокины	IL-8, MCP-1, GRO-1, MIP-1, — 2, RANTES, ENA-78
Медиаторы воспаления	Фосфолипаза-A2, PGE-2, простаглицлин, HETE, PAF, NO

Примечание: TNF α — фактор некроза опухоли альфа, TGF β — трансформирующий фактор роста бетта, CSF-1 — колониестимулирующий фактор, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, PDGF — фактор роста тромбоцитов, bFGF — основной фактор роста фибробластов, IGF-1, -2 — инсулиноподобный фактор роста 1, 2, NGF — фактор роста нервов, KGF — фактор роста кератиноцитов, HGF — фактор роста гепатоцитов, SCF — убиквитинлигаза, VEGF — вазоэндотелиальный фактор роста, CTGF — фактор роста соединительной ткани, MCP-1 — хемоаттрактантный протеин для моноцитов, GRO-1 — фактор, стимулирующий рост меланомы, MIP-1, -2 — макрофагальный воспалительный протеин, RANTES — хемокин, выделяемый T-клетками при активации, ENA-78 — активационный протеин эпителиальных нейтрофилов, PGE-2 — простаглицлин эпителиальных клеток, HETE — гидроксизикозатетраеновые кислоты, PAF — серин-треониновые протеинкиназы, NO — монооксид азота.

ной токсичности данной группы препаратов, проявляющейся в виде сухости кожи, лихенификации, снижении тургора.

Одну из ведущих ролей в ангиогенезе кожи выполняют дермальные фибробласты, они же ответственны за гомеостаз кожных структур и несут множество функций. Дермальные фибробласты продуцируют большое количество проангиогенных факторов (VEGFs, FGFs, TGF- β 1, HGF/SF и ангиопозтин-1), тем самым запуская миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток, что на конечном этапе ведет к образованию и поддержанию стабильности сосудов [18, 19].

Установлено, что ангиогенез и клеточная пролиферация, лежащая в основе заживления ран, являются взаимосвязанными, и нарушения в одном из них могут привести к замедленному заживлению раны или формированию патологической рубцовой ткани [20]. Поэтому лекарственное подавление ангиогенеза влечет за собой и нарушение пролиферации клеток кожи.

В процессе заживления раны можно выделить несколько стадий: воспаление, грануляцию, эпителизацию и рубцевание. На первой стадии запускаются реакции взаимодействия фибробластов с кератиноцитами, под влиянием регуляторных факторов KGF/FGF7, которые синтезируются одними из первых и связываются с FGFR2IIIb-pe4enToroM на кератиноцитах, в результате происходит миграция клеток к месту повреждения кожи перпендикулярно краям раны. Затем наступает фаза грануляции, дермальные фибробласты преобразуются в премиофибробласты, активно продуцирующие коллаген, фибронектин, таким образом формируя межклеточный матрикс, служащий каркасом для других клеток. Впоследствии, на стадии эпителизации, под влиянием факторов роста (TGF- β 1, EGF, PDGF, FGF2) и механического напряжения проходят дифференцировку премиофибробласты, превращаясь в миофибробласты, способные сокращать края раны, постепенно восстанавливая поврежденную ткань. Далее начинается апоптоз миофибробластов, а мигрирующие фибробласты инициируют образование коллагена и других компонентов межклеточного матрикса [19, 21–23]. В

итоге восстанавливается эпителий с характерными признаками данного участка кожного покрова [21].

Фибробласты дермы не только активно участвуют в репарации кожи, но и являются ключевым звеном в ее физиологии и обеспечивают клеточный гомеостаз, стабильность межклеточного матрикса и нормальное функционирование всех слоев кожи. Во-первых, являясь источником проангиогенных факторов роста VEGFs, FGFs, TGF- β 1, HGF (SF), ангиопозтин-1, они поддерживают питание и способствуют ангиогенезу; во-вторых, вырабатывая факторы роста KGF-1, GM-CSF, интерлейкины IL-6, IL-8 и взаимодействуя с эпителиальными клетками, контролируют эпидермальный морфогенез; в-третьих, продуцируя коллагены IV и VII типов, гликопротеины, ламинин-1 и энтактин (нидоген), участвуют в формировании и поддержании структуры базальной мембраны. [7, 13, 19, 22–24] (табл. 1).

Очевидно, что фибробласты кожи в организме являются и одними из основных секреторных клеток, оказывая при этом аутокринный и паракринный эффекты. Аутокринный эффект достигается секрецией ростовых факторов, например фактором роста соединительной ткани, синтез которой зависит от активности трансформирующего ростового фактора. Этот же фактор усиливает хемотаксис фибробластов, их пролиферацию и выработку компонентов межклеточного матрикса и коллагена [26–28].

В паракринной регуляции участвуют эпидермальный фактор роста, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий ростовой фактор, интерлейкин-6, фактор роста фибробластов. В эпидермисе кератиноциты продуцируют интерлейкин-1, который, в свою очередь, стимулирует выработку фибробластами фактора роста кератиноцитов. Доказано, что фибробласты не только активируют пролиферацию кератиноцитов, но и определяют стратификацию эпидермиса на слои. При культивировании кератиноцитов без поддержки фибробластов клетки подвергались апоптозу через две недели [27, 29–34]. Паракринная регуляция ангиогенеза осуществляется фибробластами за счет секреции вазоэндотелиальных факторов (VEGF). VEGF-A и VEGF-B стимулируют эндотелиальные

клетки-предшественники, VEGF-C потенцирует ангиогенез, VEGF-D воздействует на рецепторы, запуская формирование новых лимфатических сосудов [35, 36]. Одновременное культивирование дермальных фибробластов и эндотелиальных клеток помогло выявить стимулирующее действие фибробластов на эндотелиальные клетки, проявляющееся в увеличении ими продукции матриксной металлопротеиназы-1, которая расплавляя коллаген, помогает разветвлению сосудистой сети [27, 36]. Через стимуляцию синтеза VEGF на ангиогенез влияет и трансформирующий фактор роста, вырабатываемый фибробластами. Миграцию и рост эндотелиоцитов контролирует также фактор роста фибробластов через синтез межклеточного матрикса [37].

Кроме того, сами фибробласты далеко не однородная популяция клеток, их активность и функции зависят как от глубины залегания в дерме, так и от локализации на теле [38–41], что определяется экспрессией генов и происхождением из разных анатомических участков тела. Например, ген HOXA13, ответственный за развитие дистальных частей, экспрессируется в фибробластах пальцев, крайней плоти, ладоней и стоп. Мощная эпигенетическая память фибробластов несет информацию о расположении ткани в организме и о специфичности их функций при такой локализации [40]. В свою очередь, разновидность дермальных фибробластов указывает на фенотипический профиль вышележащих кератиноцитов, фибробласты кожи ладоней и подошв формируют более выраженный эпидермис. Но при их совместном культивировании с дермальными фибробластами других участков последние также начинают организовывать более толстый слой эпидермиса [27, 42]. Вполне возможно, что эпигенетическая информация, которую несут фибробласты ладоней и подошв, определяет их свойства, активность и, следовательно, чувствительность к мультикиназным ингибиторам ангиогенеза, что проявляется в виде развития симптомов ладонно-подошвенного синдрома как одного из самых тяжелых проявлений кожной токсичности мультикиназных ингибиторов.

Таким образом, во-первых, противоопухолевое лечение ингибиторами рецепторов к VEGF и другим проангиогенным факторам оказывает прямое воздействие на эндотелиальные клетки сосудов кожи, кровоснабжение и способность к восстановлению целостности кровеносной сети кожных покровов при повреждении. Это является наиболее важным эффектом вазоэндотелиального фактора роста, связанным с образованием коллатерального кровообращения и обеспечивающим выживание клеток, подвергшихся гипоксии, и улучшение трофики в процессах ранозаживления. Во-вторых, блокируя мишени-рецепторы к проангиогенным факторам, ингибиторы тирозинкиназ активно влияют на рост и дифференцировку фибробластов кожи, подавляют их активность, что значительно отражается на физиологических процессах в коже, так как дермальные фибробласты сами являются продуцентами большого количества биологически активных молекул.

Мультикиназные ингибиторы ангиогенеза.

Ангиогенез связан с ростом опухолей, как доброкачественных, так и злокачественных, и является ключевым звеном метастазирования [43]. Кровеносные сосуды опухолевой ткани имеют отличия от нормальных сосудов. Они извитые, хаотично и множественно разветвлены, в структуре стенки не имеют перicyтов, обладают повышенной проницаемостью, а их

активный рост определяется большим количеством рецепторов и, соответственно, высокой чувствительностью к ангиогенным факторам роста [44]. С этим связана активная разработка противоопухолевых препаратов, способных оказывать целевое ингибирующее действие на мишень — тирозинкиназный рецептор.

Заболеваемость онкопатологией неуклонно увеличивается, несмотря на значительное количество исследований в области онкологии. Статистические данные далеко не утешительны. Десятилетняя выживаемость пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы после выявления метастазов составляет 10% [45–47].

Разработка таргетных препаратов, действие которых направлено на VEGF и его рецепторы (VEGFR), базируется на взаимосвязи между активностью данного сигнального пути и агрессивностью опухоли в случае рака щитовидной железы, а также ее метастазированием. Однако кроме VEGF-опосредованного ангиогенеза в патогенезе рака щитовидной железы играют важную роль и другие молекулярные механизмы, определяющие рост и жизнеспособность опухоли. Эти пути обусловлены активностью рецепторов фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor receptor, FGFR), рецепторов тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) и других. В связи с этим в лечении данного заболевания используются мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ. Например, препарат сорафениб, представляющий собой тирозинкиназный ингибитор, активен в отношении VEGFR-1, -2 и -3, PDGFR- β , Raf-1, RET и BRAF [47].

Исследования побочных эффектов применяемых ингибиторов BRAF позволяет понять биологические процессы, происходящие при участии данного белка. Например, селективный ингибитор BRAF вемурафениб дает выраженный побочный эффект в виде распространенных кожных реакций, в том числе веррукозные папилломы в 79% случаев, ладонно-подошвенный синдром в 60%, сыпь в 55% и фоточувствительность в 52% случаев [48]. Есть предположения, что кожные побочные эффекты связаны с механизмом действия вемурафениба, так как подобные кожные реакции вызывает сорафениб (ингибитор RAF), но они не проявляются у сунитиниба, имеющего отличия от сорафениба в киназном профиле [49]. Природа кожных токсических реакций предположительно имеет тот же механизм, что и прогрессия немутантных по BRAF опухолевых клонов при применении ингибитора BRAF, когда фармакологическое ингибирующее действие на BRAF приводит, наоборот, к активации сигнального каскада [50, 51].

Ленватиниб не подавляет BRAF, являясь мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ VEGFR-1, -2 и -3, FGFR1–4, PDGFR- α , а также сигнальных путей, опосредованных RET и KIT-23, -24, что имеет отражение в его профиле токсичности, где кожные реакции встречаются гораздо реже [52].

Последовательное проведение монотерапии таргетными препаратами, воздействующими на сигнальные пути, связанные с VEGF или mTOR, также является современным подходом и к лечению метастатического почечно-клеточного рака. В качестве первой линии лечения используется анти-VEGF терапия, включая пероральные мультитаргетные ингибиторы тирозинкиназ сунитиниб и пазопаниб. Для второй линии лечения (при неэффективности анти-VEGF терапии) первый уровень рекомендаций в ру-

Таблица 2

Частота проявлений кожных токсических реакций ингибиторов ангиогенеза [56–59]

Реакции	Сунитиниб, % (III–IV)	Аксинитиб, % (III–IV)	Ленватиниб, % (III–IV)	Кабозатиниб, % (III–IV)	Сорафениб, % (III–IV)
Ладонно-подошвенный синдром / ладонно-подошвенная эритродизестезия (HFS / PPE)	20 (в)	26 (7)	32 (3)	42 (8)	30–76 (6–20)
Сыпь (rash)	19 (2)	10 (<1)	16 (<1)	15 (<1)	40–50 (<1–4)
Зуд (pruritus)	-	19		25	19–21 (<1–1)
Алопеция (alopecia)	-	19	11	-	27–67

Таблица 3

Кожная токсичность при применении ленватиниба, эверолимуса и их комбинации в лечении метастатического почечно-клеточного рака [54]

	Ленватиниб + эверолимус (n=51)	Монотерапия ленватинибом (n=52)	Монотерапия эверолимусом (n=50)
Сыпь	9 (18%)	9 (17%)	11 (22%)
Ладонно-подошвенный синдром	4 (8%)	8 (15%)	2 (4%)
Зуд	6 (12%)	3 (6%)	7 (14%)
Сухость кожи	5 (10%)	3 (6%)	3 (6%)

ководствах NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и Европейской урологической ассоциации получили акситиниб, ингибитор VEGFR, и mTOR-ингибитор эверолимус. Ленватиниб избирательно подавляет активность рецепторов эндотелиального фактора роста 1, 2 и 3, фактора роста фибробластов 1–4, тромбоцитарного фактора роста α , RET и KIT3–5 [53]. В настоящее время лечение метастатического почечно-клеточного рака заключается в последовательном проведении монотерапии препаратами, воздействующими на VEGF или mTOR: ленватинибом, эверолимусом или их комбинациями в качестве второй линии лечения пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Комбинация ленватиниба с эверолимусом и монотерапия ленватинибом продемонстрировали преимущество по показателю выживаемости без прогрессирования в популяции пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком, что является несомненным успехом онкоиммунологии [54].

Кожные токсические реакции. Токсический эффект терапии определяется механизмом действия, метаболизмом лекарственного средства, дозой и длительностью его применения [55–59].

Изучая частоту различных проявлений кожной токсичности при лечении ингибиторами ангиогенеза, можно отметить, что наиболее часто кожные побочные эффекты возникают при приеме сорафениба, причем достаточно часто возникают тяжелые степени токсичности. Самым ярко выраженным из побочных эффектов, влияющих на возможность самообслуживания, является ладонно-подошвенный синдром, и частота его появления достигает 76% при использовании сорафениба, а степень тяжести III–IV до 20% случаев. Достаточно часто развивается и сыпь при использовании большинства ингибиторов ангиогенеза. Зуд — более характерный побочный эффект для аксинитиба, кабозатиниба и сорафениба. Выпадение волос (алопеция) сопровождает лечение сорафенибом, аксинитибом и ленватинибом (табл. 2).

Есть данные и о бессимптомных подногтевых геморагиях, которые возникают в 40–70% случаев у пациентов, принимающих сорафениб или сунитиниб.

Такое клиническое проявление чувствительности капилляров к микротравме связано с ингибированием VEGFR [60]. Возможны и другие кожные реакции: одновременно с ладонно-подошвенным синдромом появляются сухость кожи и слизистых (стоматит, зуд половых органов), шелушение и эритема кожи лица и головы, имеющие сходство с себорейным дерматитом. Наконец, при приеме сунитиниба возможно развитие отека лица, чаще периорбитальной области [61, 62].

Интересно исследование, демонстрирующее частоту появления кожной токсичности при монотерапии препаратами ленватиниб и эверолимус, а также их комбинации. При сравнительном анализе было замечено, что комбинация препаратов не только не увеличивала кожную токсичность, но и способствовала уменьшению появления кожных симптомов. Например, сыпь появлялась при монотерапии эверолимусом в 22% случаев, а при его сочетании с ленватинибом в 18%; ладонно-подошвенный синдром в этом исследовании при приеме ленватиниба развивался в 15% случаев, а при его комбинации с эверолимусом в 8%; зуд беспокоил пациентов реже при приеме двух препаратов (14%), нежели при приеме только эверолимуса (12%). Однако сухость кожи отмечалась чаще при комбинации противоопухолевых препаратов [54] (табл. 3).

Рекомендуемые профилактические меры пациентам, принимающим мультикиназные ингибиторы ангиогенеза, направлены на предотвращение сухости кожи: использование увлажняющих кремов, щадящих средств для очищения кожи, теплой воды при приеме душа и ванны, а также избегание повреждения кожи при трении: ношение комфортной одежды и обуви, бережное удаление огрубевшей кожи на стопах для предотвращения образования трещин.

Для лечения назначаются смягчающие, увлажняющие, обезболивающие топические средства, улучшающие репарацию кремы, а также наружные кортикостероидные препараты. При неэффективности проводимой местной терапии и нарастании тяжести кожных реакций рекомендуется редукция дозы противоопухолевого препарата или его отмена.

В заключение отметим следующее. Адекватность ангиогенеза играет ключевую физиологическую роль в поддержании гомеостаза тканей организма, особенно в коже, где репаративные и биологические процессы тесно связаны с ангиогенезом. Нарушение регуляции этого процесса лежит в патогенезе многих заболеваний, но особенно выраженный патологический ангиогенез лежит в основе роста опухолей и метастазирования. Последовательность стадий ангиогенеза детерминирована многими проангиогенными факторами роста, и одним из основных является вазоэндотелиальный фактор роста VEGF, осуществляющий свои эффекты через рецепторы (VEGFR-1, VEGFR-2, нейрофилин-1 и нейрофилин-2). Таким образом, VEGF необходим для целостности структур организма, но в то же время он выступает как провоспалительный цитокин и является ведущим в патологическом ангиогенезе при опухолях, тем более что кровеносная сеть хаотична и высокочувствительна к действию проангиогенных факторов роста.

В связи с этим таргетная терапия различных опухолевых заболеваний, направленная на подавление ангиогенеза, основанное на ингибировании рецепторов к проангиогенным факторам роста, является актуальным направлением онкоиммунологии. Но лекарственная блокада рецепторов к факторам роста и подавление опухолевого ангиогенеза ведут не только к нецелевому воздействию на эндотелиальные клетки сосудов кожи, но и к нарушениям в работе основных клеток дермы — фибробластов путем подавления каскадных реакций, изменению регуляторных механизмов, торможению физиологического обновления эпидермиса, подавлению ангиогенеза и репарации при повреждении кожи, что проявляется в виде различных кожных токсических реакций и зависит от рецепторов-мишеней таргетной терапии.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов кожной токсичности данной группы препаратов поможет определить роль рецепторов-мишеней не только в физиологии кожи, но и в патологических процессах кожных нозологий, а также разработать эффективные схемы профилактики и коррекции кожных побочных эффектов для достижения максимального успеха противоопухолевого лечения.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — Е. А. Шапкина, Л. С. Круглова; утверждение рукописи — Л. С. Круглова.

References (Литература)

1. Karamysheva AF. Mekhanizmy angiogeneza. Biokhimiya 2008; (7): 935–48. Russian (Карамышева А. Ф. Механизмы ангиогенеза. Биохимия 2008; (7): 935–48).
2. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature 1997; 386 (6626): 671–4.
3. Helker C, Schuermann A, Pollmann C, et al. The hormonal peptide elabela guides angioblasts to the midline during vasculogenesis. eLife 2015; 4: e06726.
4. Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. Cell Tissue Res 2003; 314 (1): 15–23.
5. Mills S, Zhuang L, Arandjelovic P, et al. Effects of human pericytes in a murine excision model of wound healing. Experimental dermatology 2015; 24 (7): 485–8.
6. Troyanovsky B, Levchenko T, Mensson G, et al. Angiomotin: an angiotensin binding protein that regulates endothelial cell migration and tube formation. The Journal of Cell Biology 2001; 152 (6): 1247–54.
7. Vasil'eva OV. Angiogennye faktory v kozhe cheloveka v vozrastnom aspekte: PhD diss. Cheboksary, 2015; 153 p. Russian (Васильева О. В. Ангиогенные факторы в коже человека в возрастном аспекте: дис. ... канд. мед. наук. Чебоксары, 2015; 153 с.).

8. Basilio-de-Oliveira R, Nunes Pannain V. Prognostic angiogenic markers (endoglin, VEGF, CD31) and tumor cell proliferation (Ki67) for gastrointestinal stromal tumors. World Journal of Gastroenterology 2015; 21 (22): 6924–30.

9. Olofsson B, Jeltsch M, Eriksson U, et al. Current biology of VEGF-B and VEGF-C. Current Opinion in Biotechnology 1999; 10 (6): 528–35.

10. Gavrilenko TI, Ryzhkova NA, Parkhomenko AN. Sosudistyj ehndotelial'nyj faktor rosta v klinike vnutrennikh zabolevanij i ego patogeneticheskoe znachenie. Ukraïns'kij kardiologichnij zhurnal 2011; (4): 86–95. Russian (Гавриленко Т. И., Рыжкова Н. А., Пархоменко А. Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. Украинский кардиологический журнал 2011; (4): 86–95).

11. Stannard AK, Khurana R, Evans IM, et al. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF- α . Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 494–502.

12. Tsutsumi Y, Losordo DW. Double face of VEGF. Circulation 2005; 112: 1248–50.

13. Kaplanskaya IB, Glasko EN, Frank GA. Angiogenez, mezhkletochnye kontakty i stromal'no-parenkhimatoznye vzaimootnosheniya v norme i patologii. Rossijskij onkologicheskij zhurnal 2005; 4: 53–7. Russian (Капланская И. Б., Гласко Е. Н., Франк Г. А. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-parenхиматозные взаимоотношения в норме и патологии. Российский онкологический журнал 2005; 4: 53–7).

14. Gusev NB. Proteinkinazy: stroenie, klassifikatsiya, svoystva i biologicheskaya rol'. Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal 2000; 6 (12): 4–12. Russian (Гусев Н. Б. Протеинкиназы: строение, классификация, свойства и биологическая роль. Соросовский образовательный журнал 2000; 6 (12): 4–12).

15. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis. Angiogenesis 2006; 9 (4): 225–30.

16. Bergkvist M, Henricson J, Iredahl F, et al. Assessment of microcirculation of the skin using Tissue Viability Imaging: a promising technique for detecting venous stasis in the skin. Microvascular Research 2015; 101: 2025.

17. Thomas J, Baker K, Han J, et al. Interactions between VEGFR and Notch signaling pathways in endothelial and neural cells. Cellular and Molecular Life Sciences 2013; 70 (10): 1779–92.

18. Sorrell M, Caplan AI. Fibroblasts — a diverse population at the center of it all. Int Rev Cell Mol Biol 2009; 276: 161–214.

19. Zorina A, Zorin V, Cherkasov V. Dermal'nye fibroblasty: raznoobrazie fenotipov i fiziologicheskikh funktsij, rol' v starenii kozhi. Esteticheskaya meditsina 2012; 11 (1): 15–31. Russian (Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи. Эстетическая медицина 2012; 11 (1): 15–31).

20. Greaves N, Ashcroft A, Baguneid M, et al. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. Journal of Dermatological Science 2013; 72 (3): 206–17.

21. Bozo IYa, Deev RV, Pinaev GP. Fibroblast — spetsializirovannaya kletka ili funktsional'noe sostoyanie kletok mezenkhimnogo proiskhozhdeniya? Tsitologiya 2010; 52 (2): 99–109. Russian (Бозо И. Я., Деев Р. В., Пинаев Г. П. Фибробласт — специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? Цитология 2010; 52 (2): 99–109).

22. Sorrel JM, Caplan AI. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep. J Cell Sci 2004; 117: 667–75.

23. Covas D, Panepuccia R, Fontes A, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular. Exp Hematol 2008; 36 (5): 642–54.

24. Fu X, Sun X. Can hematopoietic stem cells be an alternative source for skin regeneration? Ageing Res Rev 2009; 8 (3): 244–9.

25. Kropotov VS, Kolesov SA, Vasil'eva E, et al. Spekrtr belkov, produtsiruemyj dermal'nymi fibroblastami, u detej s boleznyu Krona. Voprosy sovremennoj pediatrii 2013; 12 (6): 120–2. Russian (Кропотов В. С., Колесов С. А., Васильева Е. А. и др. Спектр белков, продуцируемый

дермальными фибробластами, у детей с болезнью Крона. Вопросы современной педиатрии 2013; 12 (6): 120–2).

26. Kane CJ, Hebda PA, Mansbridge JN, Hanawalt PC. Direct evidence for spatial and temporal regulation of transforming growth factor beta 1 expression during cutaneous wound healing. *J Cell Physiol* 1991; 148 (1): 157–73.

27. Zorin VL, Zorina AI, Petrakova OS, Cherkasov VR. Dermal'nye fibroblasty dlya lecheniya defektov kozhi. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya 2009; 4 (4): 26–40. Russian (Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С., Черкасов В.П. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2009; 4 (4): 26–40).

28. Igarashi A, Okochi H, Bradham DM, Grotendorst GR. Regulation of connective tissue growth factor gene expression in human skin fibroblasts and during wound repair. *Mol Biol Cell* 1993; 4 (6): 637–45.

29. Boxman I, Lcwik C, Aarden L, Ponc M. Modulation of IL-6 production and IL-1 activity by keratinocyte-fibroblast interaction. *J Invest Dermatol* 1993; 101 (3): 316–24.

30. Marchese C, Felici A, Visco V, et al. Fibroblast growth factor 10 induces proliferation and differentiation of human primary cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001; 116 (4): 623–8.

31. Werner S, Beer HD, Mauch C, et al. The Mad1 transcription factor is a novel target of activin and TGF-beta action in keratinocytes: possible role of Mad1 in wound repair and psoriasis. *Oncogene* 2001; 20 (51): 7494–504.

32. Blomme EA, Sugimoto Y, Lin YC, et al. Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 152 (1-2): 189–97.

33. Maas-Szabowski N, Shimotoyodome A, Fusenig NE. Keratinocyte growth regulation in fibroblast cocultures via a double paracrine mechanism. *J Cell Sci* 1999; 112 (12): 1843–53.

34. Ghalbzouri A, Lamme E, Ponc M. Crucial role of fibroblasts in regulating epidermal morphogenesis. *Cell Tissue Res* 2002; 310 (2): 189–99.

35. Trompezinski S, Berthier-Vergnes O, Denis A, et al. Comparative expression of vascular endothelial growth factor family members, VEGF-B, — C and -D, by normal human keratinocytes and fibroblasts. *Exp Dermatol* 2004; 13 (2): 98–105.

36. Bauer SM, Bauer RJ, Liu ZJ, et al. Vascular endothelial growth factor-C promotes vasculogenesis, angiogenesis, and collagen constriction in three-dimensional collagen gels. *J Vasc Surg* 2005; 41 (4): 699–707.

37. Palmon A, Roos H, Edel J, et al. Inverse dose- and time-dependent effect of basic fibroblast growth factor on the gene expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 by periodontal ligament cells in culture. *J Periodontol* 2000; 71 (6): 974–80.

38. Sorrell JM, Baber MA, Caplan AI. Site-matched papillary and reticular human dermal fibroblasts differ in their release of specific growth factors/cytokines and in their interaction with keratinocytes. *J Cell Physiol* 2004; 200 (1): 134–45.

39. Ali-Bahar M, Bauer B, Tredget EE, et al. Dermal fibroblasts from different layers of human skin are heterogeneous in expression of collagenase and types I and III procollagen mRNA. *Wound Repair Regen* 2004; 12 (2): 175–82.

40. Chang HY, Chi JT, Dudoit S, et al. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (20): 12877–82.

41. Rinn JL, Bondre C, Gladstone HB, et al. Anatomic demarcation by positional variation in fibroblast gene expression programs. *PLOS Genet* 2006; 2 (7): 119.

42. Okazaki M, Yoshimura K, Suzuki Y, et al. Effects of subepithelial fibroblasts on epithelial differentiation in human skin and oral mucosa: heterotypically recombined organotypic culture model. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112 (3): 784–92.

43. Bridges E, Harris A. The angiogenic process as a therapeutic target in cancer. *Biochemical pharmacology* 2011; 81 (10): 1183–91.

44. Rosca E, Koskimaki J, Rivera C, et al. Anti-angiogenic peptides for cancer therapeutics. *Current pharmaceutical biotechnology* 2011; 12 (8): 1101–16.

45. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res Volume* 2012, Article ID 618985, 12 pages.

46. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2892–9.

47. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 356–8.

48. Boussemart L, Routier E, Mateus C, et al. Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol* 2013; 24 (6): 1691–7.

49. Huang V, Hepper D, Anadkat M, et al. Cutaneous toxic effects associated with vemurafenib and inhibition of the BRAF pathway. *Arch Dermatol* 2012; 148 (5): 628–33.

50. Hey F, Pritchard C. A new mode of RAF autoregulation: a further complication in the inhibitor paradox. *Cancer Cell* 2013; 23 (5): 561–3.

51. Zeffman AA, Chelysheva EYu, Turkina AG, Chilov GG. Rol' selektivnosti ingibitorov tirozinkinaz v razvitiy pobochnykh effektov pri terapii khronicheskogo mielolejkoza. Klinicheskaya onkogematologiya: Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika 2014; 7 (1): 16–27. Russian (Зейфман А.А., Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Чиллов Г.Г. Роль селективности ингибиторов тирозинкиназ в развитии побочных эффектов при терапии хронического миелолейкоза. Клиническая онкогематология: Фундаментальные исследования и клиническая практика 2014; 7 (1): 16–27).

52. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621–30.

53. Instruksiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Lenvima. LP №003398 ot 30.09.16. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ленвима. ЛП №003398 от 30.09.16. URL: https://www.vidal.ru/drugs/lenvima_45363).

54. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (15): 1473–82.

55. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6 (8): 465–77.

56. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primeneniya NEKSAVAR. LRS-000093 ot 19.03.2014. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения НЕКСАВАР. ЛСР-000093 от 19.03.2014. URL: <http://pharma.bayer.ru/scripts/pages/ru/catalog/nexavar.php>).

57. Instrukcija po primeneniju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primeneniya SUTENT LSR-002516/07 ot 31.08.2007. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения SUTENT ЛСР-002516/07 от 31.08.2007. URL: https://www.vidal.ru/drugs/sutent_15794).

58. Hutson Th, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1287–94.

59. Chu D, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 2008; 47: 176–86.

60. Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 299–305.

61. Lacouture ME, Wu S, Robert C, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008; 13: 1001–11.

62. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005; 6: 491–500.