

ПРОФИЛАКТИКА АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

PREVENTION OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER CHEMOTHERAPY

■ Абдурахманов Мамур Мустафаевич

■ Abdurakhmanov Mamur Mustafayevich

■ Джураева Нозима Ориповна

■ Djuraeva Nozima Oripovna

■ Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино

■ Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina

E-mail: abdurakhmanov@mail.ru

Резюме

В статье дана иммунологическая оценка эффективности использования азоксимера бромид и триметазидина, как корректоров токсикогенного и провоспалительного воздействия антрациклинового режима химиотерапии на сердечно-сосудистую систему у женщин раком молочной железы. Показано, что иммунная система и ее дисфункция на фоне дефицита антиоксидантных систем организма вносят значительный вклад в патогенез кардиотоксичности и обоснована необходимость профилактического использования лекарств, которые предотвращают развитие дисфункции и ремоделирования миокарда левого желудочка, которые одновременно уменьшают цитокиновую гиперактивную дисфункцию и являются основой для профилактики развития и прогрессирования антрациклиновой кардиотоксичности.

Ключевые слова: рак молочной железы, антрациклиновая кардиотоксичность, провоспалительные цитокины, азоксимера бромид, триметазидин.

The article provides an immunological assessment of the effectiveness of the use of azoximer bromide and trimetazidine as correctors of the toxicogenic and pro-inflammatory effects of anthracycline chemotherapy regimen on the cardiovascular system in women with breast cancer. It has been shown that the immune system and its dysfunction against the background of deficiency of antioxidant systems of the body make a significant contribution to the pathogenesis of cardiotoxicity and the need for preventive use of drugs that prevent the development of dysfunction and remodeling of the left ventricular myocardium, which simultaneously reduce cytokine hyperactive dysfunction and are the basis for the prevention of the development and progression of anthracycline cardiotoxicity.

Key words: breast cancer, anthracycline cardiotoxicity, proinflammatory cytokines, azoximer bromide, trimetazidine.

Библиографическая ссылка на статью

Абдурахманов М.М., Джураева Н.О. Профилактика антрациклин-индуцированной кардиотоксичности при химиотерапии рака молочной железы // Innova. - 2024. - Т. 10. - № 4. - С.6-11.

References to the article

Abdurakhmanov M.M., Dzhuraeva N.O. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer chemotherapy // Innova. - 2024. - T. 10. - № 4. - P.6-11.

Одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин является рак молочной железы (РМЖ), на долю которого в структуре онкологической заболеваемости женщин приходится около 20%. РМЖ представляет особую социально-экономическую проблему, как в масштабе мира, так и в Республике Узбекистане, где болеют более 90 тыс. женщин. Это заболевание стоит на первом месте по распространенности среди

опухолевых заболеваний у женщин, что делает его значимой проблемой для системы здравоохранения Республики Узбекистан. Достаточно на высоких цифрах остаётся процент больных РМЖ в поздней - III–IV стадии: в 2021 г. - 32,8% [3,9,11].

Прогресс в области комплексной полихимиотерапии (ПХТ) заметно повлиял на продление жизни пациенток с РМЖ. Антрациклины, широко используемые в

терапевтических схемах с 1960-х годов, продолжают оставаться одними из наиболее действенных и доступных средств. Однако, стоит отметить также и значительное увеличение частоты отсроченных кардиоваскулярных осложнений, связанных с химиотерапевтическим лечением[2,5,6,7,15]. Приведенные данные подчеркивают значимость новых исследований по определению иммунной и цитокиновой дисфункции, при развитии антрацилин-индуцированной кардиотоксичности [1,4,8,12,14]. Это позволит углубить существующие методы диагностики, повысить эффективность комплексного подхода к лечению, а также разработать новые критерии для прогнозирования воздействия химиотерапии на кардиотоксический потенциал при РМЖ.

Цель исследования: изучение клиническо-функционального состояния и цитокиновой активации в динамике иммунокорригирующей, антиоксидантной и кардиопротективной терапии антрациклиновой кардиотоксичности при комплексном лечении пациенток раком молочной железы.

Материалы и методы. За период январь 2022 по декабрь 2023 гг. в отделении химиотерапии Бухарского филиала РСНПМЦ онкологии и радиологии было обследовано 116 женщин в возрасте от 36 до 58 лет, страдающих РМЖ. В качестве лечебного режима использовались две схемы химиотерапии: АС, включающая доксорубицин и циклофосфамид, и ТАС, дополненная доцетакселом.

С целью оценки эффективности иммунокорригирующей, кардиопротективной и антиоксидантной терапии в профилактике кардиотоксических эффектов антрациклинов, исследуемые женщины были разделены на две группы.

Первой группе, состоящей из 54 женщин (46,6%), было проведено четыре курса химиотерапии по обеим схемам. Кумулятивная доза доксорубицина для этой группы составила от 300 до 360 мг/м².

Вторая группа, насчитывающая 62 женщины (53,4%), также прошла четыре курса по схемам АС и ТАС. В дополнение к химиотерапии, этим пациенткам проводилась иммунокорригирующая, кардиопротективная и антиоксидантная терапия с использованием иммуномодулятора азоксимер бромид (0,006 г внутримышечно через день, начиная с 9-го дня от 3-го до 19-го дней) и кардиопротектор триметазидин (35 мг два раза в день в течение двух месяцев).

Последующий этап включал динамическое наблюдение за иммунологическими показателями, эхокардиографическими данными [10,13,16]. Перед началом, в процессе и через один год после окончания химиотерапии антрациклинами, у всех участниц исследования производилось исследование концентрации интерлейкинов TNF-α и IL-1β, уровень натрийуретического гормона в крови пациенток, изучение эхокардиографических данных и функции эндотелия.

Результаты исследования и обсуждение. Эхокардиографические показатели перед использованием химиотерапии антрациклинами в группах больных, были одинаковы и находились в рамках физиологически нормальных значений.

После завершения ПХТ у пациентов первой группы был зарегистрирован значительно пониженный показатель ФВ ЛЖ, составляющий $56,2 \pm 2,3$ по сравнению с $62,8 \pm 3,05$ во второй группе, что статистически значимо выше ($p < 0,025$) согласно данным таблицы 1.

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ-показателей в исследованных группах до и после окончания полихимиотерапии, $M \pm m$

Показатель	Исходно		После ПХТ	
	Группа I (n=54)	Группа II (n=62)	Группа I (n=54)	Группа II (n=62)
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	$43,4 \pm 1,18$	$42,6 \pm 0,99$	$45,4 \pm 1,24$	$42,3 \pm 1,17$
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	$29,3 \pm 0,88$	$29,5 \pm 1,51$	$30,3 \pm 1,35$	$29,4 \pm 1,33$

ЛП, мм	31,4 ± 1,20	29,9 ± 0,92	31,5 ± 1,44	29,7 ± 1,53
Толщина межжелуд-ой перегородки, мм	9,3 ± 0,24	9,1 ± 0,51	9,4 ± 0,19	9,1 ± 0,54
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	9,4 ± 0,14	9,3 ± 0,36	9,4 ± 0,18	9,3 ± 0,48
ФВ ЛЖ, %	66,8 ± 2,17	66,2 ± 3,93	56,2 ± 2,3*	62,8 ± 3,05

Примечания. * различие со значением показателя второй группы статистически значимо ($p < 0,025$).

Спустя год после окончания ПХТ в группе I, были определены ещё более низкие значения ФВ ЛЖ ($53,8 \pm 2,24\%$) против ($61,6 \pm 3,21\%$) значений у пациенток группы II, где проводилась профилактическая терапия. Также в группе I определены повышенные значения конечно-диастолического размера (КДР) ($51,3 \pm 1,26$ мм) против значений пациенток группы II ($44,5 \pm 1,07$ мм) и конечно-систолического размера (КСР)

($36,2 \pm 1,33$ мм), против значений пациенток группы II ($29,0 \pm 1,26$ мм), причём различия статистически значимы ($p < 0,025$). Также в группе I отмечены различия в размерах толщины МЖП ($9,5 \pm 0,44$ мм), против значений у пациенток группы II ($9,2 \pm 0,27$ мм) и ЗСЛЖ ($9,8 \pm 0,12$ мм), против значений пациенток группы II ($9,2 \pm 0,87$ мм) (табл 2).

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-показателей в исследованных группах после завершения и через год после окончания полиохиомиотерапии ($M \pm m$)

Показатель	После завершения ПХТ		Через 1 год после завершения ПХТ	
	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=62)	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=62)
Конечно-диастолич. размер ЛЖ, мм	45,4 ± 1,24	42,3 ± 1,17	51,3 ± 1,26*	44,5 ± 1,07
Конечно-систолич. размер ЛЖ, мм	30,3 ± 1,35	29,4 ± 1,33	36,2 ± 1,33*	29,0 ± 1,26
ЛП, мм	31,5 ± 1,44	29,7 ± 1,53	32,1 ± 1,22	29,6 ± 1,06
Толщина межжелуд-ой. перегородки, мм	9,4 ± 0,19	9,1 ± 0,54	9,5 ± 0,44	9,2 ± 0,27
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	9,4 ± 0,18	9,3 ± 0,48	9,8 ± 0,12	9,2 ± 0,87
ФВ ЛЖ, %	56,2 ± 2,30	62,8 ± 3,05	53,8 ± 2,24*	61,6 ± 3,21

Примечание. * различие со значением показателя второй группы статистически значимо ($p < 0,025$).

На основе наблюдений спустя один год после окончания ПХТ, можно констатировать, что структурное и функциональное состояние сердца у участников группы I, значительно ухудшилось с данными пациенток группы II, где течение состояния оказалось более благоприятным.

Также были изучены уровни интерлейкинов TNF- α и IL-1 β у 25 пациенток из каждой группы методом твердофазного

иммуноферментного анализа: перед использованием ПХТ, после его окончания и через 1 год после окончания ПХТ. Повышенные уровни интерлейкинов: TNF- α и IL-1 β перед использованием ПХТ, вероятно, были вызваны активной фазой опухолевого процесса, который стимулировал продукцию провоспалительных цитокинов, что подтверждается данными, представленными в таблице 3.

Таблица 3.

Уровень цитокинов TNF- α и IL-1 β в контрольной группе и исследованных группах до начала полихимиотерапии (M $\pm$ m)

Уровень цитокинов	Контрольная группа здоровых (n=20)	Группа I (n = 25)	Группа II (n = 25)
TNF- α , пг/мл	6,5 $\pm$ 0,4	8,2 $\pm$ 0,8*	8,8 $\pm$ 1,1*
IL-1 β , пг/мл	13,8 $\pm$ 0,8	26,8 $\pm$ 0,6*	26,1 $\pm$ 1,2*

Примечание: TNF- α - фактор некроза опухоли- α , IL-1 β - интерлейкин-1 β .

* статистическая значимость различий со значением показателя, контрольной группы здоровых ($p < 0,05$)

В результате исследования определено, что уровни цитокина TNF- α до начала противоопухолевой полихимиотерапии у пациенток были значительно повышены, достигая значения соответственно в группе I от

6,5 $\pm$ 0,4 пг/мл до 8,2 $\pm$ 0,8 пг/мл и в группе II 8,8 $\pm$ 1,1 пг/мл ($p < 0,05$).

Динамика изменений уровней цитокинов после завершения полихимиотерапии представлена в таблице 4

Таблица 4

Динамические показатели уровней TNF- α и IL-1 β в исследованных группах до и после окончания полихимиотерапии (M $\pm$ m)

Показатели	До начала полихимиотерапии		После окончания полихимиотерапии	
	Группа I (n = 25)	Группа II (n = 25)	Группа I (n = 25)	Группа II (n = 25)
TNF- α , пг/мл	8,2 $\pm$ 0,8	8,8 $\pm$ 1,1	18,3 $\pm$ 0,7*#	13,1 $\pm$ 0,9 *
IL-1 β , пг/мл	26,8 $\pm$ 0,6	26,1 $\pm$ 1,2	43,1 $\pm$ 0,5*#	31,8 $\pm$ 0,8*

Примечание. * значимое статистическое различие по отношению уровня, до начала ПХТ ($p < 0,05$). # значимое статистическое различие по отношению уровня у пациенток группы II ($p < 0,05$).

После завершения полихимиотерапии концентрация TNF- α в первой группе была значимо

выше, чем во второй ($18,3 \pm 0,7$ пг/мл против $13,1 \pm 0,9$ пг/мл, $p < 0,05$). Также и уровень IL-1 β в первой группе был значительно выше по сравнению со второй ($43,1 \pm 0,5$ пг/мл против $31,8 \pm 0,8$ пг/мл, $p < 0,05$).

Через один год после окончания ПХТ у пациенток первой группы с антрациклиновой кардиотоксичностью уровень цитокина TNF- α , значительно превышал показатели пациенток второй группы ($16,4 \pm 0,4$ пг/мл, и соответственно $7,6 \pm 0,1$ пг/мл, $p < 0,05$). Это даёт возможность отметить эффективность использованию

разработанной профилактической иммунокорригирующей, кардиопротективной и антиоксидантной терапии.

Показатели уровней интерлейкинов TNF- α и IL-1 β , через один год после окончания ПХТ представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Динамические показатели уровней TNF- α и IL-1 β в исследованных группах после окончания и через 12 мес. после окончания полихимиотерапии ($M \pm m$).

Показатели	После окончания полихимиотерапии		Через один год, после окончания химиотерапии	
	Группа I (n = 25)	Группа II (n = 25)	Группа I (n = 25)	Группа II (n = 25)
TNF- α , пг/мл	$18,3 \pm 0,7$	$13,1 \pm 0,9$	$16,4 \pm 0,4\#$	$7,6 \pm 0,1^*$
IL-1 β , пг/мл	$43,1 \pm 0,5$	$31,8 \pm 0,8$	$38,7 \pm 0,5\#$	$22,1 \pm 0,3^*$

Примечание. * значимое статистическое различие по отношению концентрации, после окончания ПХТ ($p < 0,05$). # значимое статистическое различие с концентрацией у пациенток группы II ($p < 0,05$).

Через один год после окончания ПХТ было зафиксировано дальнейшее значительное снижение уровня IL-1 β в обеих группах. Однако в первой группе женщин, уровень IL-1 β значительно превышал аналогичный показатель во второй группе, где функция сердца оставалась стабильной ($38,7 \pm 0,5$ пг/мл против $22,1 \pm 0,3$ пг/мл, $p < 0,05$).

В течение одного года наблюдения, в Группе I, выявленные более высокие уровни TNF- α и IL-1 β ассоциировались с возникновением ХСН, на фоне ПХТ с использованием антрациклинов.

Полученные результаты предполагают о необходимости профилактического использования лекарств, которые предотвращают развитие дисфункции и ремоделирования миокарда левого желудочка и одновременно уменьшить цитокиновую гиперактивную дисфункцию, для профилактики развития и прогрессирования антрациклиновой кардиотоксичности.

Высокие уровни TNF- α и IL-1 β подчеркивают особую значимость гиперцитокинемии в патогенезе возникновения и

прогрессирования кардиотоксической сердечной недостаточности при полихимиотерапии с использованием антрациклинов.

Поэтому полученные результаты дают возможность квалифицировать провоспалительные цитокины TNF- α и IL-1 β , как важные биомаркеры в возникновении кардиотоксического поражения сердца, при полихимиотерапии с использованием антрациклиновых антибиотиков.

Исследованием было обосновано, что своевременная профилактика кардиотоксичности, включением в программу лечения азоксимера бромида и триметазида, позволяет полноценно продолжить и завершить химиотерапию в соответствии со стандартами и рекомендациями сообщества онкологов Республики Узбекистан.

Заключение.

1. Результаты исследований подтверждают необходимость и целесообразность использования поддерживающей иммунокорригирующей, антиоксидантной и кардиопротекторной терапии в период химиотерапии антрациклиновыми

антибиотиками у пациенток с раком молочной железы, что является основанием для достижения лучших результатов химиотерапевтического лечения с включением антрациклиновых антибиотиков, а также профилактики возникновения и прогрессирования кардиотоксичности.

2. Использование иммуномодулятора азоксимера бромида и кардиопротектора триметазидина у пациенток с раком молочной железы в период полихимиотерапии, включающей антрациклиновые антибиотики, продемонстрировало их безопасность и эффективность в предотвращении развития кардиотоксичности.

Литература.

1. Авагимян, А. Влияние триметазидина на энергетический баланс миокарда при химиотерапии доксорубин-циклофосфамидом / А. Авагимян. Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Том 2 (42). – С. 145–148
2. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. — 2019. — Т. 9. — С. 609-627.
3. Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения. — М.: Клинемедконсалтинг, 2019. — С. 100.
4. Джураева Н.О., Абдурахманов М.М. Дисфункция гуморального звена иммунитета при комбинированном лечении узловой и отёчно-инфильтративной форм рака молочной железы. Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences. International scientific-online conference. 2023. С. 65-66. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7634224>
5. Кириченко Ю. Ю., Ильгисонис И. С., Иванова Т. В., Золотухина А. С., Хабарова Н. В., Привалова Е. В., Беленков Ю. Н. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2923. doi:10.15829/1728-8800-2021-2923. С 58-66.
6. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Злокачественные опухоли. 2016;4(спецвыпуск 2):418-27. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
7. Корнеева С. И., Поветкин С. В., Киселева О. И., Алексеев И. Э., Быканова А. М. Возможности оценки кардиотоксичности таргетной терапии рака молочной железы в рутинной клинической практике. Кардиология. 2019;59(3S) с.10-15.
8. Неупокоева М.Н. Прогностическое значение биомаркеров в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии / Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Неупокоева М.Н. // Тезисы докладов IX Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». - Тюмень. - 2018. - С. 208-210.
9. Сабиржанова З.Р., Джанклич С.М., Динамика показателей рака молочной железы в Узбекистане. Материалы VIII Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2022». С.171-172.
10. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Балдуева И.А. и др. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. Медицинский совет 2021;(4):248–257.
11. Состояние онкологической помощи населению Республики Узбекистан в 2020 году / под ред. М.Н. Тилляшайхов, Ш.Н. Ибрагимов, С.М. Джанклич. Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2021. 176
12. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А., Бизенкова М.Н. Мембраностабилизирующий эффект применения Полиоксидония в комплексной терапии рака молочной железы в динамике распространения неоплазии. Современные проблемы науки и образования 2012;3.
13. Anqi, Y. Use of echocardiography to monitor myocardial damage during anthracycline chemotherapy / Y. Anqi, Z. Yu, X. Mingjun et al. // Echocardiography. - 2019. - Vol. 36, N 3. - P. 495-502.
14. Cai F., Luis M.A.F., Lin X., et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment // Mol Clin. Oncol. — 2019. — Vol. 11, №1. — P. 15-23.
15. Cardinale D, Lacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
16. Mantovani A., Dinarello C.A., Molgora M., Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. Immunity. 2019;50(4):778-795. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.012.