

20. Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. Helicobacter pylori infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. Text: direct // Future Oncology. - 2010. – Vol. 6(5). – P. 851-862. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20465395/> (дата обращения: 17.03.2025)
21. Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, et al. High levels of aberrant DNA methylation in Helicobacter pylori-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. Text: direct // Clinical Cancer Research. – 2006. – Vol. 12(3 Pt 1). – P. 989-995. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467114/> (дата обращения: 17.03.2025)
22. Ushijima T, Hattori N. Molecular pathways: involvement of Helicobacter pylori-triggered inflammation in the formation of an epigenetic field defect, and its usefulness as cancer risk and exposure markers. Text: direct // Clinical Cancer Research. – 2012. – Vol. 18(4). – P. 923-929. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205689/> (дата обращения: 16.03.2025)
23. Yu H, Zeng J, Liang X, et al. Helicobacter pylori promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer by downregulating programmed cell death protein 4 (PDCD4). Text: direct // PLoS One. – 2014. – Vol. 9(8). – P. 105306. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144746/> (дата обращения: 16.03.2025)
24. Lee DG, Kim HS, Lee YS, et al. Helicobacter pylori CagA promotes Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition by reducing GSK-3 activity. Text: direct // Nature Communications. – 2014. – Vol. 5. – P. 4423. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25055241/> (дата обращения: 15.03.2025)
25. Choi YJ, Kim N, Chang H, et al. Helicobacter pylori-induced epithelial-mesenchymal transition, a potential role of gastric cancer initiation and an emergence of stem cells. Text: direct // Carcinogenesis. – 2015. – Vol. 36(5). – P. 553-563. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25784376/> (дата обращения: 17.03.2025)
26. Link A, Schirrmeyer W, Langner C, et al. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa. Text: direct // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 8270. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652892/> (дата обращения: 15.03.2025)
27. Sigal M, Rothenberg ME, Logan CY, et al. Helicobacter pylori activates and expands Lgr5(+) stem cells through direct colonization of the gastric glands. Text: direct // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 148(7). – P. 1392-1404. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725293/> (дата обращения: 15.03.2025)
28. Bessède E, Dubus P, Mégraud F, Varon C. Helicobacter pylori infection and stem cells at the origin of gastric cancer. Text: direct // Oncogene. – 2015. – Vol. 34(20). – P. 2547-2555. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043305/> (дата обращения: 15.03.2025)
29. Ishimoto T, Sawayama H, Sugihara H, et al. Interaction between gastric cancer stem cells and the tumor microenvironment. Text: direct // Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 49(7). – P. 1111-1120. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24652101/> (дата обращения: 16.03.2025)
30. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. Text: direct // Cell Host Microbe. – 2014 – Vol. 15(3). - P. 306-316. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629337/> 2891 (дата обращения: 14.03.2025)

Сведения об авторах

Е.С. Мусихина – студент

К.А. Ситунова* - студент

Ю.Е. Катырева – старший преподаватель

Information about the authors

E.S. Musikhina – Student

K.A. Situnova* – Student

Y.E. Katyreva – Senior Lecturer

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding authors):**

situno888@gmail.com

УДК: 616-006.6

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К МИНИМИЗАЦИИ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Антухов Юрий Юрьевич, Беседин Артем Дмитриевич, Кравцов Евгений Николаевич

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Рак молочной железы, как и ВИЧ-инфекция, являются глобальными проблемами для здравоохранения. Сочетание ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия) и химиотерапевтического лечения создает риски повышенной токсичности, обусловленной лекарственными взаимодействиями и коморбидностью. Актуальность темы связана с необходимостью разработки персонализированных схем лечения для минимизации токсичности и повышения выживаемости пациентов. **Цель исследования** – Анализ современных данных для обоснования персонализированного подхода к снижению токсичности у ВИЧ-инфицированных пациенток с раком молочной железы на фоне комбинированной антиретровирусной и химиотерапии. **Материал и методы.** Для подготовки литературного обзора использовались данные из клинических исследований, посвященных лечению рака молочной железы на фоне терапии ВИЧ-инфекции. Поиск работ осуществлялся с использованием эпидемиологических данных сайта ВОЗ и UNAIDS, а также в базах данных PubMed и eLibrary. **Результаты.** В ходе работы было выяснено, что риск повышенной перекрестной токсичности на фоне применения ВААРТ и противоопухолевых препаратов, зависит от фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Наличие современных научно-обоснованных онлайн-инструментов для

оценки фармакокинетических взаимодействий и перекрестных реакций между антиретровирусными препаратами и противоопухолевыми цитотоксическими препаратами, обеспечивает основу для персонализированного подхода, направленного на минимизацию токсичности при сохранении эффективности лечения. **Выводы.** Персонализированный подход к комбинированной терапии рака молочной железы и ВИЧ-инфекции позволяет минимизировать токсичность и улучшить клинические исходы, что подтверждает его ключевую роль в современной онкологии и инфектологии.

Ключевые слова: ВИЧ; медицина; рак молочной железы; токсичность; высокоактивная антиретровирусная терапия; химиотерапия; лекарственные взаимодействия; персонализированная терапия

PERSONALIZED APPROACH TO MINIMIZING TOXICITY IN COMBINED THERAPY FOR BREAST CANCER AND HIV INFECTION

Antyukhov Yuriy Yurievich, Besedin Artem Dmitrievich, Kravtsov Evgeniy Nikolaevich

S.M. Kirov Military Medical Academy

Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Breast cancer, like HIV infection, represents global challenges for healthcare. The combination of HAART (highly active antiretroviral therapy) and chemotherapeutic treatment poses risks of increased toxicity due to drug interactions and comorbidities. The relevance of this topic stems from the need to develop personalized treatment regimens to minimize toxicity and improve patient survival rates. **The aim of the study** is to analyze current data to justify a personalized approach to reducing toxicity in HIV-infected patients with breast cancer undergoing combined antiretroviral and chemotherapy. **Materials and Methods.** The literature review utilized data from clinical studies focused on breast cancer treatment in the context of HIV therapy. Research was conducted using epidemiological data from the WHO and UNAIDS websites, as well as PubMed and eLibrary databases. **Results.** The study revealed that the risk of increased cross-toxicity during HAART and antitumor drug use depends on pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. Modern evidence-based online tools for assessing pharmacokinetic interactions and cross-reactions between antiretroviral and cytotoxic anticancer drugs provide a foundation for a personalized approach aimed at minimizing toxicity while maintaining treatment efficacy. **Conclusions:** Thus, a personalized approach to combined therapy for breast cancer and HIV infection minimizes toxicity and improves clinical outcomes, underscoring its pivotal role in modern oncology and infectology.

Keywords: HIV; medicine; breast cancer; toxicity; highly active antiretroviral therapy (HAART); chemotherapy; drug interactions; personalized therapy

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является самым распространенным видом рака среди женщин. По данным ВОЗ в 2022 году было диагностировано 2.3 миллиона случаев рака молочной железы [1]. Не менее важной и социально значимой проблемой современности является ВИЧ-инфекция. По данным UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) к 2023 году около 20 миллионов женщин в мире имеют ВИЧ-положительный статус, среди которых около 400 000 погибло от заболеваний, связанных со СПИДом [2]. Появление высокоактивной антиретровирусной терапии кардинально изменило ситуацию с ВИЧ-инфекцией, однако по мере увеличения продолжительности жизни ВИЧ-положительных людей, не связанные со СПИДом виды рака, в том числе и рак молочной железы, стали критически важными составляющими прогноза их здоровья [3, 9, 12]. Несмотря на значительные успехи в лечении ВИЧ и рака молочной железы за последние несколько десятилетий, у данной когорты пациентов в целом общая выживаемость ниже [10].

Цель исследования - анализ современных данных для обоснования персонализированного подхода к снижению токсичности у ВИЧ-инфицированных пациенток с раком молочной железы на фоне комбинированной антиретровирусной и химиотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для подготовки литературного обзора использовались данные из клинических исследований, посвященных лечению рака молочной железы на фоне терапии ВИЧ-инфекции. Поиск работ осуществлялся с использованием эпидемиологических данных сайта ВОЗ и UNAIDS, а также в базах данных PubMed и elibrary.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективное лечение ВИЧ-инфекции предполагает одновременный прием препаратов, действующих на вирус в наиболее уязвимых фазах его размножения. Комбинации препаратов

делятся на предпочтительные (основные) и альтернативные. Предпочтительные комбинации являются стандартом лечения и рекомендованы для большинства пациентов благодаря их доказанной эффективности и безопасности. В отличие от них, альтернативные комбинации используются реже и характеризуются ограниченным опытом применения. Они могут иметь более низкую эффективность, большую вероятность возникновения нежелательных явлений и ограниченный спектр лекарственных взаимодействий. Этот подход к комбинированной терапии обеспечивает максимальное подавление вирусной нагрузки и поддержание иммунного статуса [4].

ОБСУЖДЕНИЕ

Чаще всего у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне противоопухолевого лечения рака молочной железы и применении препаратов ВАПРТ развивается гематологическая токсичность (нейтропения, анемия и тромбоцитопения), гепатотоксичность (повышение уровня ферментов АЛТ и АСТ), возникающая при использовании препаратов из группы антрациклинов, а также нефротоксичность, которая может быть связана с применением Цисплатина на фоне ВАПРТ, включая тенофовир. Примечательно, что большинство антиретровирусных препаратов действуют как субстраты для системы цитохрома Р (CYP) 450, выступая в качестве индукторов или ингибиторов. Кроме того, другие изоферменты, в том числе CYP1A2, CYP2C9 и CYP2D6, обычно связаны с метаболизмом противовирусных препаратов. Учитывая, что некоторые антиретровирусные препараты метаболизируются с помощью тех же ферментных систем, совместное применение с противоопухолевыми препаратами может не только привести к накоплению препарата и потенциальной токсичности, но и снизить эффективность одного или обоих классов препаратов [3, 18, 19]. Так, например, противоопухолевая активность препаратов Паклитаксел и Доцетаксел (одних из наиболее часто используемых препаратов при лечении рака молочной железы) напрямую зависит от уровня экспрессии ферментов СҮР, а сниженная активность некоторых изоформ фермента Р450 ассоциирована с более худшими исходами у пациенток, принимающих Тамоксифен [5, 6]. По данным ряда исследований и метеанализов, пациентки, живущие с ВИЧ и раком молочной железы, имеют более худшие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентами с ВИЧ-отрицательным статусом [7, 15-18]. С целью снижения рисков развития потенциальной токсичности при лекарственном взаимодействии химиопрепаратов с препаратами ВАПРТ, а также улучшения эффективности проводимого противоопухолевого лечения, необходимо использовать современные онлайн-ресурсы, а также различные телемедицинские технологии и технологии Internet of Thing, позволяющие комплексно оценить лекарственные взаимодействия и перекрестные реакции между антиретровирусными препаратами и цитостатиками [8, 11, 20].

ВЫВОДЫ

Лечение рака молочной железы на фоне уже существующей ВИЧ-инфекции в настоящее время очень плохо изучено ввиду невключения данной когорты пациентов в крупные клинические исследования. Для проведения максимально эффективного и наименее токсичного лечения рака на фоне ВИЧ-инфекции требуется междисциплинарная команда специалистов, включающая врача-онколога, специалиста по ВИЧ-инфекции, клинического фармаколога и социального работника для своевременного выявления и предотвращения развития потенциальных лекарственных взаимодействий [10]. Кроме того, люди с ВИЧ-положительным статусом должны получать такую же стандартную противоопухолевую терапию в полной дозировке, как и население в целом, если только нет данных о конкретных схемах лечения рака у людей с ВИЧ-положительным статусом. Многие современные препараты, такие как ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, блокирующие PD-(L)-1, одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения многих видов рака, связанных с ВИЧ. Проведенные исследования показали, что применение данной группы препаратов безопасно и эффективно при ожидаемых типах рака и количестве CD4⁺ Т-клеток, что подтверждает их применение у людей с ВИЧ по одобренным FDA показаниям [13, 14]. Таким образом, как и всем пациентам

с онкологическими заболеваниями, людям с ВИЧ следует предлагать участие в клинических испытаниях, если таковые имеются, а также крайне важно, чтобы критерии отбора для участия людей с ВИЧ были максимально расширены. Дополнительным и не менее важным фактором, способным улучшить переносимость лекарственного лечения, может стать использование молекулярно-генетических исследований, задачей которых является определение полиморфизмов тех изоформ фермента Р450, которые играют ключевую роль в метаболизме как химиопрепаратов, так и препаратов высокоактивной антиретровирусной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Рак молочной железы: информационный бюллетень ВОЗ. URL:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (дата обращения 15.03.2025). Текст: электронный.
2. Global HIV Statistics 2023: отчет. URL:<https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (дата обращения 15.03.2025). Текст: электронный.
3. Marino A. Navigating the Nexus: HIV and Breast Cancer-A Critical Review / Marino A., Pavone G., Martorana F. и др. // International Journal of Molecular Sciences. — 2024. — Vol. 25, № 6. — P. 3222.
4. Емельянов В. Н. Эпидемиологические особенности распространения ВИЧ-инфекции у детей в Российской Федерации / Емельянов В. Н., Бурко Ю. А., Горичный В. А., Маркелов В. В. // Клиническая патофизиология. — 2024. — Т. 30, № 2. — С. 22–25.
5. Singh M. S. Tamoxifen, cytochrome P450 genes and breast cancer clinical outcomes / Singh M. S., Francis P. A., Michael M. // Breast. — 2011. — Vol. 20, № 2. — P. 111–118.
6. van Eijk M. Cytochrome P450 3A4, 3A5, and 2C8 expression in breast, prostate, lung, endometrial, and ovarian tumors: relevance for resistance to taxanes / van Eijk M., Boosman R. J., Schinkel A. H. и др. // Cancer Chemotherapy and Pharmacology. — 2019. — Vol. 84, № 3. — P. 487–499.
7. Brandão M. Impact of HIV infection on baseline characteristics and survival of women with breast cancer / Brandão M., Bruzzone M., Franzoi M. A. и др. // AIDS. — 2021. — Vol. 35, № 4. — P. 605–618.
8. Medscape Drug Interaction Checker. URL:<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (дата обращения: 15.03.2025). Текст: электронный.
9. Болехан В. Н. Инфекции, передающиеся половым путем : пособие для слушателей факультетов подготовки иностранных специалистов / Болехан В. Н., Орлова Е. С., Улюкин И. М. [и др.] // Санкт-Петербург : Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 2016. — 59 с.
10. Lurain K. Treating Cancer in People With HIV // Journal of Clinical Oncology. — 2023. — Vol. 41, № 21. — P. 3682–3688.
11. Чеверев В. А. Разработка программно-аппаратного устройства для системы мониторинга в телемедицине / Чеверев В. А., Емельянов В. Н., Кирkitадзе Г. Д., Зобова А. А. // Ученые записки УлГУ. Серия: Математика и информационные технологии. — 2021. — № 2. — С. 75–81.
12. The effect of non-AIDS-defining cancers on people living with HIV / E.Y. Chiao, A. Coghill, D. Kizub [et al.] // Lancet Oncol. — 2021. — Vol. 22, № 6. — P. e240-e253.
13. El Zarif T. Safety and Activity of Immune Checkpoint Inhibitors in People Living with HIV and Cancer / T. El Zarif, A.H. Nassar, E. Adib [et al.] // J Clin Oncol. — 2023. Vol. 41, №21. - P.3712-3723.
14. Sun, W. Advances and clinical applications of immune checkpoint inhibitors in hematological malignancies / W. Sun, S. Hu, X. Wang // Cancer Commun (Lond). — 2024. — Vol. 44, №9. — P. 1071-1097.
15. Disparities in breast cancer survival between women with and without HIV across sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective, cohort study / S. Chasimphra, V. McCormack, H. Cubasch [et al.] // Lancet HIV. — 2022. - Vol. 9, №3. – P.e160-e171.
16. Simonds, H.M. Breast cancer survival in women living with HIV. / Simonds HM, Jacobson JS// Lancet HIV. — 2022. – Vol. 9, №3. – P. e141-e142.
17. Preoperative Biomarkers and Survival in Chinese Breast Cancer Patients with HIV: A Propensity-Score-Matched-Cohort Study / Q. Wu, L. Deng, Y. Cao, S. Lian // Viruses. — 2023. – Vol. 15, №7. – P. 1490.
18. New treatment strategies for HIV-positive cancer patients undergoing anticancer medical treatment: update of the literature / M. Berretta, B.A. Facchini, A. Colpani [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2023. – Vol.27, №9. – P. 4185-4201.
- 19.. Long-acting antiretrovirals and HIV treatment adherence / J.B. Nachega, K.K. Scarsi, M. Gandhi [et al.] // Lancet HIV. – 2023. – Vol. 10, №5. – P.e332-e342.
20. Interaction Report, University of Liverpool. URL:<https://www.hiv-druginteractions.org/checker> (дата обращения: 15.03.2025). Текст: электронный.

Сведения об авторах

Ю.Ю.Антухов * – оператор научной роты
А.Д. Беседин– старший оператор научной роты
Е. Н. Кравцов– оператор научной роты

Information about the authors

Yu.Yu. Antyukhov* – scientific company operator
A.D. Besedin– senior scientific company operator
E.N. Kravtsov– scientific company operator

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Virko-viktor@mail.ru