

Шилов С. Н.¹, Тепляков А. Т.², Попова А. А.¹, Березикова Е. Н.¹,
Неупокоева М. Н.¹, Гракова Е. В.², Валеева А. М.¹, Тулеутаев Ш. М.³

¹ – ГБОУ ВПО «НГМУ» МЗ РФ, 630091, Новосибирск, Красный пр-кт, д. 52,

² – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,
НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а,

³ – ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1» 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА p53 В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклины, апоптоз, сердечная недостаточность, белок p53, генетический полиморфизм

Ссылка для цитирования: Шилов С. Н., Тепляков А. Т., Попова А. А., Березикова Е. Н., Неупокоева М. Н.,
Гракова Е. В. и др. Прогностическое значение полиморфизма гена белка p53 в оценке риска развития
антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. *Кардиология*. 2019;59(7S):15–22

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение прогностической значимости полиморфизма гена белка p53 (полиморфизм Arg72Pro, экзон 4, rs1042522) в отношении развития кардиотоксического ремоделирования ЛЖ и сердечной недостаточности. **Материалы и методы.** Обследовано 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического лечения. По итогам обследования через 12 месяцев после окончания полихимиотерапии пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: 52 больных с развитием кардиотоксического ремоделирования и 124 женщины с сохраненной функцией сердца. Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и после терапии проводилось ЭхоКГ исследование. У всех пациенток забирался генетический материал с последующим типированием аллелей гена белка p53 (rs1042522). **Результаты.** Анализ ЭхоКГ параметров у пациенток через 12 месяцев после завершения полихимиотерапии по сравнению с исходными показал достоверное значимое различие конечного систолического (33 мм [31; 35] и 28 мм [26; 31], $p < 0,00001$) и конечного диастолического размеров (51 мм [49; 54,5] и 44 мм [42; 48,5], $p = 0,0003$), а также достоверное снижение ФВ ЛЖ (54,5% [51,5; 58] и 65,5% [62; 70], $p < 0,00001$) в группе женщин с развившейся антрациклиновой кардиотоксичностью. Наличие генотипа Arg/Arg было ассоциировано с развитием кардиотоксического поражения миокарда при проведении полихимиотерапии (ОШ 3,86; 95% ДИ: 1,45-10,26; $p = 0,005$). Генотип Pro/Pro проявил себя как протективный фактор (ОШ 0,26; 95% ДИ: 0,09-0,69; $p = 0,015$). **Заключение.** Прогнозирование кардиотоксичности химиотерапии с использованием определения полиморфизма гена белка p53 является эффективной мерой ранней досимптомной диагностики повышенного риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

Shilov S. N.¹, Teplyakov A. T.², Popova A. A.¹, Berezikova E. N.¹,
Neupokoeva M. N.¹, Grakova E. V.², Valeeva A. M.¹, Tuleutaev Sh. M.³

¹ – Novosibirsk State Medical University, Krasnyj prospekt 52, Novosibirsk 630091,

² – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science,
Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012,

³ – City Clinical Hospital #1, Zalessky str. 6, Novosibirsk, 630047

PROGNOSTIC ROLE OF p53 GENE POLYMORPHISM IN RISK ASSESSMENT OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, apoptosis, heart failure, protein p53, genetic polymorphism

For citation: Shilov S. N., Teplyakov A. T., Popova A. A., Berezikova E. N., Neupokoeva M. N., Grakova E. V. et al.

Prognostic role of p53 gene polymorphism in risk assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Kardiologiya*. 2019;59(7S):15–22

SUMMARY

Aims. To study the prognostic significance of polymorphism of the p53 gene (polymorphism Arg72Pro exon 4, rs1042522) on the development of cardiotoxic remodeling of the left ventricle and heart failure. **Material and methods.** A total of 176 women with breast cancer who received anthracycline antibiotics as part of polychemotherapeutic treatment regimens were examined. Based on the results of the survey, 12 months after the end of polychemotherapy, patients in the remission of the underlying disease were divided into 2 groups: patients with cardiotoxic remodeling (52 patients) and women with preserved heart function (124 patients). All patients before the start of the course of chemotherapy, in the dynamics of treatment with anthracyclines and after therapy with such were

carried out the study of echocardiographic parameters. All the patients were taken genetic material, followed by typing alleles of the gene for the protein p53 (rs1042522). *Results.* Analysis of echocardiographic parameters in patients 12 months after the completion of polychemotherapy in comparison with those before treatment showed a significant difference in the final systolic (33 mm [31; 35] and 28 mm [26; 31], $p < 0.00001$) and terminal diastolic dimensions (51 mm [49; 54.5] and 44 mm [42; 48.5], $p = 0.0003$), as well as a significant decrease in the left ventricular ejection fraction (54.5% [51.5; 58] and 65.5% [62; 70], $p < 0.00001$) in the group of women with developed anthracycline cardiotoxicity. The presence of the Arg/Arg genotype was associated with the development of cardiotoxic myocardial damage during polychemotherapy (OR=3.86, 95% C.I.=1.45-10.26, $p = 0.005$). The Pro/Pro genotype has proved to be a protective factor (OR=0.26, 95% C.I.=0.09-0.69, $p = 0.015$). *The conclusion.* Predicting the cardiotoxicity of chemotherapy using the polymorphism of the p53 gene is an effective measure of early pre-symptom diagnosis of an increased risk of anthracycline-induced cardiotoxicity.

Information about the corresponding author: Shilov S.N. e-mail: newsib54@gmail.com

За последние десятилетия новые технологии химиотерапевтического лечения, а также использование более агрессивных протоколов для лечения онкологических больных обеспечили весьма существенное повышение выживаемости при злокачественных новообразованиях, но вместе с этим также значимо возросла частота отсроченных кардиоваскулярных осложнений, ассоциируемых с химиотерапевтическим лечением. Так, 5-летняя выживаемость пациенток при раке молочной железы ранней стадии увеличилась с 79% в 1990 г. до 89% в 2015 г. [1]. Установлено, что осложнения, вызванные кардиотоксичностью полихимиотерапии (ПХТ), негативно влияют на качество жизни и общую выживаемость пациентов, независимо от прогноза, связанного с основным заболеванием. По мнению ведущих экспертов АСС/АНА, фактическая угроза преждевременной сердечно-сосудистой смертности от кардиотоксических осложнений может быть выше риска смерти от опухолевого процесса [2].

Кардиотоксическим действием обладают антрациклины, биологические агенты, такие как трастузумаб, мультикиназные ингибиторы, например, сунитиниб, применение которых способно вызывать развитие неблагоприятных клинических состояний, проявляющихся бессимптомной дисфункцией миокарда, ремоделированием ЛЖ, развитием опасных для жизни нарушений ритма сердца, прогрессированием ИБС или ХСН [3–7]. Среди осложнений кардиотоксичности ПХТ дилатационная кардиомиопатия имеет самый неблагоприятный прогноз, ассоциируясь с чрезвычайно высокой двухгодичной смертностью, достигающей 60% [8, 9].

Антрациклины имеют широкое применение в качестве противоопухолевых препаратов. Однако, несмотря на их высокую эффективность, они способны оказывать кардиотоксическое действие, которое может наблюдаться в течение короткого периода после введения препарата (острая кардиотоксичность), а также через несколько лет после прекращения ПХТ (поздняя кардиотоксичность) [3, 7].

Одним из предполагаемых механизмов кардиотоксичности антрациклинов является индуцированное свободными радикалами повреждение миокарда. Также отмечены некоторые другие клеточные изменения, включающие повреждение ДНК, ингибирование синтеза белка, дегенерацию миофибрилл и апоптоз кардиомиоцитов. В экспериментальных исследованиях показано, что фармакологическое или генетическое ингибирование активности p53 снижает индуцированный доксорубицином апоптоз кардиомиоцитов с сопутствующим улучшением функции сердца [10].

Исследованиями последних лет выявлены инструментально-морфологические параллели, позволяющие говорить о ремоделировании сердца, как о едином клинико-морфологическом синдроме, имеющем важное значение для прогноза у больных, подвергшихся ПХТ [11]. Одним из существенных звеньев развития ремоделирования сердца является апоптоз мышечных и немышечных клеток миокарда. Установлена достоверная связь основных гемодинамических показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функцию сердца, с числом кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [12]. Уровень апоптоза во многом определяет вариант ремоделирования миокарда, а в итоге и темп прогрессирования ХСН [13].

Апоптоз – очень сложный энергетически зависимый процесс разрушения клетки, ассоциируемый с повышенной экспрессией специфических рецепторов Fas/APO-1, высвобождением митохондриальных белков и активацией белка p53 [14]. Вне зависимости от инициального механизма активации (рецепторный, митохондриальный, p53-зависимый) «суицидальной» программы клеточной смерти происходит фрагментация ДНК: клетка делится на маленькие апоптотические тельца (фрагменты клетки, окруженные мембраной и способные к жизнедеятельности) с последующим фагоцитозом этих тел макрофагами [15].

Апоптоз клеток зависит от функции многих молекул, включающих белок p53. p53 – транскрипционный фактор, ядерный белок, кодируемый одноименным геном –

супрессором опухолевого роста, который регулирует многие клеточные функции, включая митотический цикл, репарацию поврежденной ДНК, дифференцировку клеток и их гибель по типу апоптоза [16].

Концентрация белка p53 резко повышается при воздействии различных стрессорных факторов на клетку. Белок p53 играет важную роль в регуляции транскрипции и поддержании геномной стабильности и взаимодействует со многими клеточными белками. Показано, что повреждение ДНК приводит к накоплению p53, который, в свою очередь, блокирует прогрессирование клеточного цикла в фазе G1, таким образом препятствуя репликации ДНК. Если повреждение не подлежит репарации, p53 приводит к апоптозу [17].

Семьдесят второй кодон 4-го экзона гена p53 может быть представлен тремя генотипами (Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro) в результате однонуклеотидной замены гуанина (G) на цитозин (C) (CGC – аргинин, CCC – пролин). Полиморфизм в 72-м кодоне 4-го экзона является наиболее функционально значимым, так как затрагивает ДНК-связывающий домен. При изучении биохимической, биологической, структурной сходности белка при разных генотипах 4-го экзона p53 выявлено, что аргининовый и пролиновый варианты обладают разной способностью к взаимодействию и активации транскрипции генов-мишеней, что может иметь значение при задержке клеточного деления [18].

В связи с трудностями ранней диагностики кардиотоксичности применяются и совершенствуются различные методы клинической оценки состояния сердца. На сегодняшний день диагностика кардиомиопатии, связанной с приемом противоопухолевых химиопрепаратов, традиционно основана на серийной регистрации ЭКГ и использовании двухмерной ЭхоКГ.

Однако в силу особенностей патофизиологических механизмов развития кардиотоксичности химиотерапии мониторинг ФВ ЛЖ по данным двухмерной ЭхоКГ обладает сравнительно низкой чувствительностью для ранней диагностики повреждения миокарда; снижение ФВ ЛЖ идентифицируется только при большом объеме повреждения кардиомиоцитов [3–5]. В связи с этим в настоящее время уделяется особое внимание разработке инновационных технологий, позволяющих диагностировать нарушения сократимости миокарда на самых ранних субклинических стадиях развития кардиотоксичности либо прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений еще до начала курса ПХТ [5, 7, 19]. В настоящее время общепризнанным является факт несомненного участия молекулярно-генетических факторов в развитии ремоделирования и апоптоза миокарда, СН в результате кардиотоксического действия химиотерапии [20].

В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение прогностической значимости полиморфизма гена апоптотического протеина p53 (полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4, rs1042522) в отношении развития кардиотоксического ремоделирования ЛЖ и СН.

Материалы и методы

Обследовано 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического лечения. По итогам обследования через 12 месяцев после окончания ПХТ пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования (группа 1 – 52 человека, средний возраст $46,1 \pm 5,1$ лет) и с сохраненной функцией сердца (группа 2 – 124 женщины, средний возраст $45,2 \pm 3,8$ лет).

У всех пациенток забирался генетический материал (буккальный эпителий) с последующим типированием аллеля гена p53 (полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4, rs1042522). Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции.

Пациентки, участвующие в данном исследовании, не имели доказанной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженной сопутствующей патологии, СД до начала противоопухолевого лечения. Наличие любого из нижеперечисленных заболеваний служило критерием исключения из исследования: ИБС, АГ, пороки сердца и кардиомиопатии любой этиологии, предшествующие онкологическому заболеванию. Отсутствие кардиологической патологии было подтверждено данными анамнеза, ЭКГ, ЭхоКГ. В исследование не включались женщины с прогрессированием основного заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). Исследование одобрено этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН. На каждую больную заполнялась соответствующая клиническая карта.

Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и через 12 месяцев терапии проводилось исследование ЭхоКГ показателей, проводился тест 6-мин ходьбы (ТШХ) и вычислялось количество баллов по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2001 г.).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA (StatSoft, Inc.). Количественные пере-

менные определяли в виде медианы (Me), а также 25-й и 75-й квартилей (25Q и 75Q). Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Величина ОШ=1 указывала на отсутствие ассоциаций, при ОШ>1 имела место положительная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («ФР»), при ОШ<1 – отрицательная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («протективный фактор»).

Для контроля результатов генотипирования случайной выборки особей из популяции использовали тест на равновесие Харди-Вайнберга. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера (p exact). Точный тест Фишера на соблюдение распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью онлайн программы на сайте Института генетики человека (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Результаты

В группах 1 и 2 не было различий в ЭхоКГ показателях, в количестве баллов по ШОКС и в результатах теста 6-мин ходьбы после завершения курса ПХТ по сравнению с исходными данными (табл. 1). Проведенный

анализ ЭхоКГ параметров у пациенток через 12 месяцев после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала химиотерапевтического лечения показал достоверное различие конечного систолического (КСР) и конечного диастолического размеров (КДР), а также достоверное снижение ФВ ЛЖ в группе женщин с развившейся антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью. При этом ТШХ у больных первой группы через 12 месяцев после завершения ПХТ составил 492,5 м, количество баллов по ШОКС – 2, что соответствовало 1 ФК ХСН. Тогда как в группе 2 по показателям ШОКС и ТШХ признаков ХСН не выявлено.

Распределение частот генотипов полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена p53 в исследованных группах соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга (табл. 2).

Оказалось, что у больных с развившейся кардиотоксичностью по сравнению с группой женщин без проявлений сердечно-сосудистых осложнений ПХТ частота генотипа Arg/Arg была достоверно выше (63,5% против 37,9%, p=0,005). Таким образом, наличие генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена p53 было ассоциировано с поражением миокарда при проведении полихимиотерапии (ОШ 3,86; 95% ДИ: 1,45–10,26; p=0,005), тогда как генотип Pro/Pro значимо чаще встречался во второй группе пациенток, что, вероятно, свидетельствовало о протективном влиянии

Таблица 1. Динамика ЭхоКГ показателей, ШОКС и теста 6-мин ходьбы в исследованных группах (Me [Q25; Q75])

Показатель	Исходно		После завершения ПХТ		Через 12 месяцев после завершения ПХТ	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
КДР (мм)	44 [42; 48,5]	45,5 [43; 49]	47 [43,5; 49]	46 [43; 48]	51 [49; 54,5]**	47 [44; 49]
КСР (мм)	28 [26; 31]	28 [26; 31]	28,5 [26; 30]	28 [26,5; 30]	33 [31; 35]**	29 [27; 31]
ЛП (мм)	28 [26; 31]	28 [25,5; 31]	28,5 [27; 31]	28 [26; 31]	30 [28; 32]	29 [27; 31]
МЖП (мм)	10 [9; 11]	10 [9; 11]	10 [9; 11]	10 [9; 11]	10,5 [10; 11] #	10 [9; 11]
ЗСЛЖ (мм)	10 [10; 11]	10 [10; 11]	10 [10; 11]	10 [10; 11]	11 [10; 12] #	10,5 [10; 11]
ФВ ЛЖ (%)	65,5 [62; 70]	67,0 [62; 70]	66,5 [62; 69]	65 [63; 69,5]	54,5 [51,5; 58] **	66 [63; 69]
ШОКС (баллы)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	2 [2; 3] **	0 [0; 1]
Тест 6-минутной ходьбы (м)	565 [551; 574]	578 [561; 598]	558,5 [551; 574,5]	564 [556; 574]	492,5 [466; 512] **	568,5 [562,5; 577]

* – p < 0,05 – достоверность по сравнению с исходным показателем; * – p < 0,05 – достоверность по сравнению с группой 2.

ПХТ – полихимиотерапия, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов гена белка p53 в исследованных группах

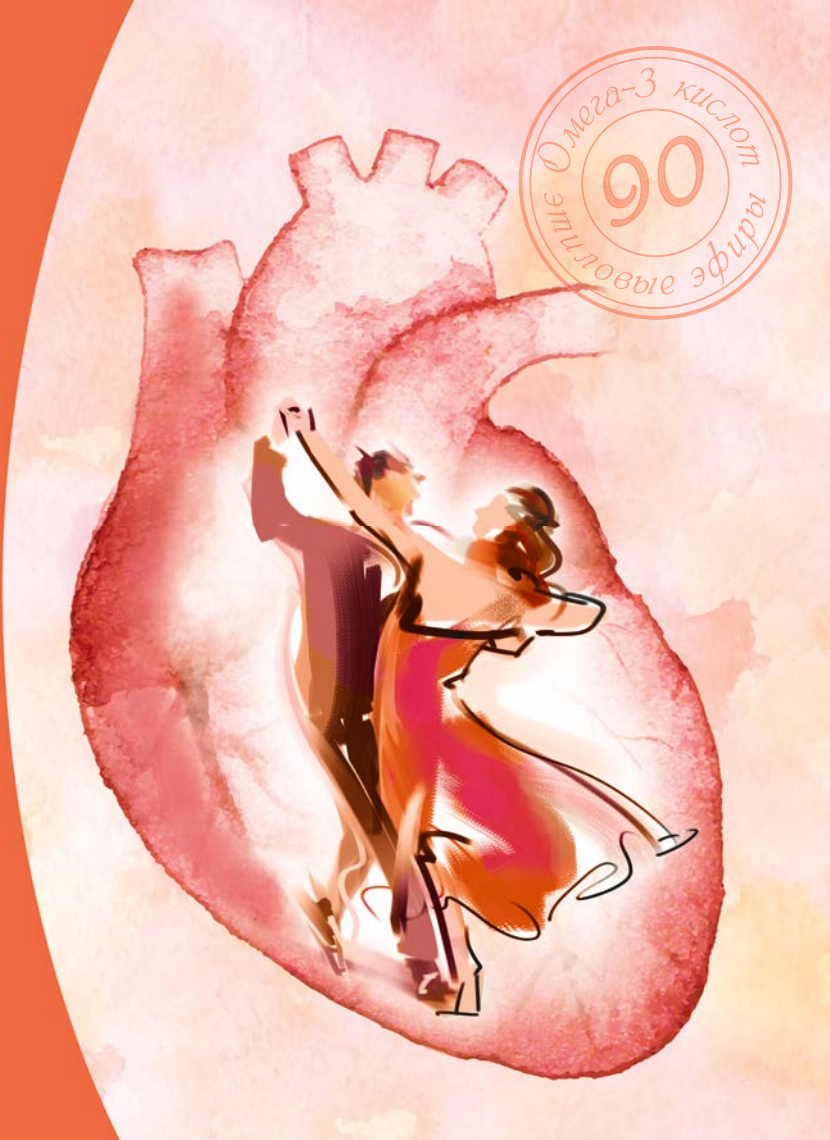
Полиморфизм	Генотип	Группа 1 (n, %)	Группа 2 (n, %)	p	ОШ (95% ДИ)
p53 (Arg72Pro ex 4, rs1042522)	Arg/Arg	33 (63,5)	47 (37,9)	0,005	3,86 (1,45–10,26)
	Arg/Pro	13 (25,0)	44 (35,5)	0,063	0,49 (0,33–1,21)
	Pro/Pro	6 (11,5)	33 (26,6)	0,015	0,26 (0,09–0,69)

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.



- Способствует восстановлению клеток сердца*, 1, 2
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%*, 3
- Хорошо переносится при длительной терапии*, 4, 5

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁵

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства* Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevenzione, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15 % (12-26) p=0,0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20 % (15-32) p=0,0082). Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9 % (p=0,041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистой патологии на 8 % (p=0,009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28 % (p=0,013). Показания к применению. Гипертриглицеридемия; эндотенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндотенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии); в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндотенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*: Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбосана А2. Существенное влияние на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемией типа I) отсутствует. Опыт применения препарата для вторичной экзогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*. Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте/Условия отпуска. Отпускают по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению, СИП от 06.02.2019 на основании ИМП от 30.01.2019. 1. Willson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 28(7): 675-90. 3. Marcholi R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISS-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISS-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevenzione trial. Lancet. 1999; 354(9177):447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «Зобот Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-60, www.abott-russia.ru



Таблица 3. Взаимосвязь нарушений внутрисердечной гемодинамики с генотипами гена р53 у больных с развившейся кардиотоксичностью, группа 1 (Ме [Q25; Q75])

ЭхоКГ показатели	Генотипы гена р53 (Arg72Pro ex4)			p-value
	Генотип Arg/Arg (n=33)	Генотип Arg/Pro (n=13)	Генотип Pro/Pro (n=6)	
КДР (мм)	47,5 [46; 50]	44,5 [43; 46]	43,5 [41; 46]	0,0023
КСР (мм)	32 [30; 34]	32 [30; 33,5]	31,5 [28; 33]	0,0670
ФВ %	60 [55,5; 63]	64 [61; 67]	64,5 [62; 68]	0,0065
МЖП (мм)	10,5 [10; 11]	10,5 [9; 11]	10 [9; 11]	0,165
ЗСЛЖ (мм)	11 [10; 12]	10,5 [10; 11]	10,5 [10; 11]	0,218

КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ.

янии (ОШ 0,26; 95% ДИ: 0,09–0,69; p=0,015) данного генотипа на развитие кардиотоксического поражения сердца.

Оценка влияния различных генотипов полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена р53 на структурно-функциональное состояние ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациенток группы 1 обнаружила различия таких показателей ремоделирования миокарда ЛЖ, как ФВ ЛЖ и КДР ЛЖ. У больных с генотипом Arg/Arg ФВ ЛЖ оказалась сниженной (на 7,5%) по сравнению с таковой у женщин с генотипом Pro/Pro (p=0,0065), а КДР у носителей генотипа Arg/Arg преобладал на 9,2% (p=0,0023) над данным показателем у носителей генотипа Pro/Pro (табл. 3).

Обсуждение

Прогресс в диагностике и лечении злокачественных новообразований, в частности, рака молочной железы, привели к значительному улучшению качества жизни и отдаленного прогноза, снижению смертности в экономически развитых странах. Однако ПХТ часто приводит к кардиотоксичности, ассоциируемой с дисфункцией миокарда, развитием опасных для жизни желудочковых аритмий и СН. В связи с этим разработка стратегии раннего прогнозирования ФР, обеспечивающей оптимальный баланс между благоприятным эффектом противоопухолевой химиотерапии и низким кардиоваскулярным риском, является исключительно актуальной, социально значимой проблемой.

Несколько стратегий было предложено для уменьшения риска антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, хотя ни одна из них не имеет надежных подтверждений, полученных в контролируемых клинических исследованиях или стандартизированной клинической практике. Обычные стратегии включают в себя оценку ФВ в начале химиотерапии, после введения половины общего объема накопленной дозы антрациклинов и перед каждой последующей дозой. Во время наблюдения оценка ФВ ЛЖ рекомендуется через 3, 6 и 12 месяцев после окончания лечения. И снижение ФВ

ЛЖ более чем на 10% от показателей до лечения либо снижение абсолютного значения ФВ менее 50% предлагается в качестве критериев для приостановления химиотерапии. Данный подход снижает риск развития СН менее чем на 5% [21]. При этом в нашем исследовании после завершения ПХТ не было существенных изменений в динамике ЭхоКГ и клинико-функциональных показателей по сравнению с исходными данными, тогда как через 12 месяцев после завершения ПХТ у 29,5% женщин развились признаки ХСН, соответствующие I ФК по данным ШОКС и ТШХ.

Проблемы, связанные с использованием вышеупомянутого подхода, включают высокие затраты, так как не каждый пациент требует частых повторных ЭхоКГ исследований. Кроме того, ЭхоКГ не является чувствительным и специфичным методом для прогнозирования раннего развития сердечной дисфункции. Другими словами, данный метод позволяет только идентифицировать повреждение сердца после того, как уже возникла дисфункция, что не является идеальным скрининговым инструментом для предотвращения развития кардиотоксичности, поскольку это не позволит осуществить раннее вмешательство.

Альтернативным подходом к ранней диагностике кардиотоксичности является использование генетического тестирования, что может спрогнозировать повреждение миокарда, прежде чем дисфункция миокарда проявится на ЭхоКГ, и до того, как появятся клинические симптомы СН. Эта диагностическая модель может быть предпочтительнее из-за простоты проведения (взятие крови, буккального эпителия).

Результаты проведенного нами исследования убедительно продемонстрировали, что полиморфизм транскрипционного гена ДНК-активированного протеина р53 у пациенток с раком молочной железы ассоциирован с высоким индивидуальным риском развития кардиотоксического поражения миокарда при проведении ПХТ с использованием антрациклинов. Так, генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена р53 ассоциировался с высокой интенсивностью про-

цессов ремоделирования миокарда, вероятно, вызывая повышенную индукцию апоптоза, как механизма, определяющего развитие систолической и диастолической дисфункции миокарда. В то же время генотип Pro/Pro проявил себя как протективный фактор в отношении развития патологии. Это может иметь важное значение для использования данного полиморфизма в качестве маркера риска развития антрациклиновой кардиотоксичности.

Полиморфизм p53 в 72-м кодоне происходит в богатой пролином области, необходимой для белка, чтобы осуществлять свою проапоптотическую роль. Продукт гена p53 – белок, содержащий аргинин в позиции 72, в большей степени индуцирует апоптоз, чем белок с пролином в этой позиции, тогда как Pro/Pro форма индуцирует клеточный цикл в фазе G1, определяя тем самым клеточную пролиферацию [22]. Повышенной индукцией апоптоза, скорее всего, и объясняется ассоциация генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена p53 с высоким риском развития поражения миокарда при применении антрациклинов.

Генетическое тестирование может быть предпочтительнее, чем последовательная ЭхоКГ, потому что информация, полученная при генотипировании, позволит онкологам корректировать химиотерапевтические режимы еще до начала лечения опухолевого заболевания и/или позволит кардиологам предупредить развитие СН. Другими словами, соответствующее вмешательство может быть осуществлено до того, как произошло серьезное повреждение миокарда. В целом эффективное прогнозирование развития кардиотоксичности путем определения полиморфизмов генов необходимо для снижения заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистых осложнений при проведении химиотерапии.

Leong S.L. с соавт. (2017) представили мета-анализ по влиянию генетических полиморфизмов на риск

развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Было показано, что полиморфизмы только трех (3,6%) из 84 генов-кандидатов достоверно ассоциировались с повышенным риском развития кардиотоксичности у лиц, получавших лечение антрациклинами. Однако индивидуальный риск, обеспечиваемый любым из этих генов-кандидатов, был умеренным (ОШ 1,55–2,20) [20]. В нашем исследовании у носителей генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 относительный риск был выше (ОШ=3,86).

Заключение

Резюмируя полученные данные, следует особо подчеркнуть, что выраженные различия по частоте разработанных нами генетических признаков между группами пациентов, получавших антрациклины при проведении ПХТ, позволяют рекомендовать более широкое использование в кардиологической практике разработанных критериев ранней диагностики – генетических маркеров предрасположенности пациента к развитию антрациклиновой кардиомиопатии. Носители генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 представляют собой особую когорту с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии. Поэтому именно эти пациенты, которым планируется или проводится ПХТ с использованием антрациклинов, прежде всего составляют, приоритетную группу диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых мероприятий, направленных на профилактику развития ХСН и предотвращение у них исключительно высокой преждевременной смертности.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2016;66(4):271–89. DOI: 10.3322/caac.21349
2. Bonow RO, Bennett S, Casey DE, Ganiats TG, Hlatky MA, Konstam MA et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults With Chronic Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation. 2005;112(12):1853–87. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170072
3. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of chemotherapy. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):50–7. [Russian: Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(1):50–7]. DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
4. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., Shkolnik L.D., Varlan G.V. Cardiooncology: Current aspects of prevention of anthracycline toxicity. Kardiologiya. 2016;56 (12):72–9. [Russian: Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. Кардиология. 2016; 56(12):72-9.]. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.72-79
5. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., Shkolnik L.D., Selezneva M.G. Cardio-oncology: Current aspects in diagnostics for cardiovascular complications of antitumor therapy. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (6):383–7. [Russian: Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Селезнева М.Г. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-

- сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (6):383–7. DOI: 10.18087/rhfj.2016.6.2327
6. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., Grakova E.V., Berezikova E.N., Neupokoeva M.N. et al. The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16 (3):127–36. [Russian: Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16 (3):127–36]
 7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37 (36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
 8. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. The New England Journal of Medicine. 2000;342 (15):1077–84. DOI: 10.1056/NEJM200004133421502
 9. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2010;21 Suppl 5: v277–282. DOI: 10.1093/annonc/mdq200
 10. Zhu W, Zhang W, Shou W, Field LJ. P53 inhibition exacerbates late-stage anthracycline cardiotoxicity. Cardiovascular Research. 2014;103 (1):81–9. DOI: 10.1093/cvr/cvu118
 11. Wang Y, Lei T, Yuan J, Wu Y, Shen X, Gao J et al. GCN2 deficiency ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by decreasing cardiomyocyte apoptosis and myocardial oxidative stress. Redox Biology. 2018;17:25–34. DOI: 10.1016/j.redox.2018.04.009
 12. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A. T., Vechersky Yu. Yu., Ryazantseva N. V., Khlapov A. P. Pathogenesis of chronic heart failure: change of dominating paradigm. Bulletin of Siberian Medicine. 2007;6 (4):71–9. [Russian: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю. Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. Бюллетень сибирской медицины. 2007;6 (4):71–9]
 13. Krotova Yu.N., Karkischenko V.N., Khloponin D.P. The role of apoptosis in myocardial pathology. Biomedicine. 2005;1:17–24. [Russian: Кротова Ю.Н., Каркищенко В.Н., Хлопонин Д.П. Роль апоптоза в патологии миокарда. Биомедицина. 2005;1:17–24]
 14. Nepomnyashchikh L.M. Regenerative and plastic heart failure: molecular biological mechanisms and morphological bases. Archives of Pathology. 2007;69 (3):3–12. [Russian: Непомнящих Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: молекулярно-биологические механизмы и морфологические основы. Архив патологии. 2007;69 (3):3–12]
 15. Green DR. The Pathophysiology of Mitochondrial Cell Death. Science. 2004;305 (5684):626–9. DOI: 10.1126/science.1099320
 16. Uo T, Kinoshita Y, Morrison RS. Apoptotic Actions of p53 Require Transcriptional Activation of PUMA and Do Not Involve a Direct Mitochondrial/Cytoplasmic Site of Action in Postnatal Cortical Neurons. Journal of Neuroscience. 2007;27 (45):12198–210. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3222–05.2007
 17. Arima Y, Nitta M, Kuninaka S, Zhang D, Fujiwara T, Taya Y et al. Transcriptional Blockade Induces p53-dependent Apoptosis Associated with Translocation of p53 to Mitochondria. Journal of Biological Chemistry. 2005;280 (19):19166–76. DOI: 10.1074/jbc.M410691200
 18. Thomas M, Kalita A, Labrecque S, Pim D, Banks L, Matlashewski G. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. Molecular and Cellular Biology. 1999;19 (2):1092–100. DOI: 10.1128/mcb.19.2.1092
 19. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-Dimensional Echocardiography in Measuring Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59 (20):1799–808. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.037
 20. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SWH. Candidate Gene Association Studies of Anthracycline-induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. Scientific Reports. 2017;7 (1):39. DOI: 10.1038/s41598-017-00075-1
 21. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2014;15 (10):1063–93. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192
 22. Dumont P, Leu JI-J, Della Pietra AC, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. Nature Genetics. 2003;33 (3):357–65. DOI: 10.1038/ng1093

Статья поступила 05.07.18 (Received 05.07.18)