

## ТЕРАПІЯ

<https://doi.org/10.35339/msz.2020.86.01.02>

УДК 616.12-008.46-085.616.379-008.64:575.191

*Ю.Ч. Гасанов, Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева, Т.В. Лозик*

*ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»,  
м. Харків, Україна*

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ МАНІФЕСТАЦІЇ  
ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ  
З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА CYP2D6\*4  
СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ P450**

Проведено проспективне рандомізоване контрольоване дослідження за участю 127 осіб (93 чоловіків і 34 жінок) віком 32–87 (61 [57; 65]) років із хронічною серцевою недостатністю II–III стадій 1–4-го функціональних класів за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця. Основна група – 73 пацієнти з ожирінням 1-го ступеня та вище, група порівняння – 54 пацієнти без ожиріння, контрольна група – 21 особа без ознак серцево-судинної патології. Оцінено особливості клінічної маніфестації хронічної серцевої недостатності на тлі ожиріння з урахуванням поліморфізму гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450 в аспекті якості життя та клінічного стану пацієнтів. Дослідження проведено із застосуванням шкали оцінювання клінічних симптомів лікарем, тесту 6-хвилинної ходьби, оцінювання якості життя (за даними Мінесотського опитувальника для пацієнтів із серцевою недостатністю), оцінювання суб'єктивних симптомів та перебігу захворювання, антропометричних даних, визначення об'єктивних ознак захворювання; інструментальних методів (доплер-ехокардіографії, базового лабораторного обстеження тощо), а також генетичного дослідження (варіанти поліморфізму G1846A гена CYP2D6 методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі) та статистичних непараметричних методів (із граничним р-рівнем 0,05). Показано, що у клінічному аспекті пацієнти основної групи характеризуються тенденцією до більш виражених патологічних проявів, особливо в носіїв гетерозиготного GA варіанта гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450. Показники клінічного стану пацієнтів згідно зі шкалою оцінювання клінічних симптомів лікарем та якості життя за Мінесотським опитувальником при наявності варіанта поліморфізму GG були кращими, ніж у носіїв GA варіанта генотипу CYP2D6\*4 системи цитохрому P450.

**Ключові слова:** *хронічна серцева недостатність, якість життя, ожиріння, генетичний поліморфізм, лікування, прогноз.*

### Вступ

Цінність урахування особливостей клінічної маніфестації хронічної серцевої недостатності (ХСН), зокрема, у пацієнтів з ожирінням складно переоцінити. Її тривалий час досліджують фахівці в усьому світі [1, 2].

Окремою складовою клінічного стану пацієнта є його психосоціальний статус, зокрема якість життя [3, 4]. Оцінку відмінностей структури якості життя в пацієнтів із ХСН, особливо на тлі ожиріння, асоціюють із поточним клінічним станом хворих, використовують

© Ю.Ч. Гасанов, Ю.С. Рудик, О.О. Меденцева, Т.В. Лозик, 2020

як прогностичний маркер подальшого перебігу захворювання й визначення груп ризику, а також у визначенні ефективності лікувально-профілактичних заходів [1, 5].

Механізми, які опосередковують зв'язок між клінічними показниками, якістю життя та інструментальними й лабораторними даними та дозволяють об'єктивізувати фактичний структурно-функціональний стан пацієнтів, достеменно не відомі, а результати досліджень – інколи парадоксальні [6–8]. Досі дані щодо особливостей клінічного стану з акцентом на якість життя в пацієнтів із ХСН у поєднанні з ожирінням та врахуванням поліморфізму гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450 як маркера ефективності та переносимості патогенетичного лікування ХСН є вкрай обмеженими [9]. Проте актуальність і теоретична й практична значущість цього аспекту є визнаними, оскільки саме в ракурсі індивідуалізації діагностичного підходу до пацієнтів із коморбідною патологією і знаходиться майбутнє вдосконалення медичної допомоги, а генетичний контекст дослідження є ефективним засобом персоніфікації лікування [3, 10, 11].

**Мета дослідження** – оцінити особливості клінічної маніфестації хронічної серцевої недостатності на тлі ожиріння з урахуванням поліморфізму гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450 в аспекті якості життя та клінічного стану пацієнтів.

#### **Матеріал і методи**

Проспективне рандомізоване контрольоване дослідження виконано на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». У ньому брали участь 127 осіб (93 чоловіки і 34 жінки) із ХСН II–III стадій 1–4-го функціональних класів за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) у віці 32–87 (61 [57; 65]) років. Основну групу становили 73 пацієнти з ожирінням I-го ступеня та вище, групу порівняння – 54 пацієнти без ожиріння, у контрольну групу була залучена 21 особа без ознак серцево-судинної патології.

Склад учасників формували шляхом частково детермінованої рандомізованої вибірки з бази даних тематичних пацієнтів із ХСН зі стратифікацією за наявністю ожиріння та варіантами генотипу для забезпечення їхньої зіставлюваності. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: будь-яка стать; вік 18 років і більше; індекс маси тіла 18,5 кг/м<sup>2</sup>

та більше; установлений діагноз кардіогенної ХСН (ішемічного, гіпертензивного генезу) II–III стадій 1–4-го ФК за NYHA та фракцією викиду лівого шлуночка нижче 45 %; відсутність патологічних процесів, які могли б істотно вплинути на досліджувані показники або зумовити підвищений ризик для здоров'я (наприклад, запальних і неопластичних станів тощо); інформована згода на участь у дослідженні; для основної групи – наявність ожиріння. Критерії виключення осіб із дослідження такі: прийом препаратів, що метаболізуються ізоферментом CYP2D6 цитохрому P450 (амітриптиліну, галоперидолу, пропafenону, пропранололу тощо); зловживання алкоголем або наркотиками в анамнезі, у тому числі в період останніх шести місяців; незгода на участь у дослідженні тощо.

Після визначення поліморфізму 1846G/A гена CYP2D6 системи цитохрому P450 пацієнтів було рандомізовано на групи з урахуванням поліморфізму та наявності ожиріння.

Проведення дослідження схвалено комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол № 16 від 16 грудня 2013 року).

У дослідженні використовували загальноприйняті методи: шкалу оцінювання клінічних симптомів (ШОКС), тест 6-хвилинної ходьби; оцінювання якості життя (за даними Мінесотського опитувальника для пацієнтів із СН); оцінювання суб'єктивних симптомів і перебігу захворювання, визначення об'єктивних ознак захворювання, антропометричні дані, інструментальні методи (доплер-ехокардіографію, базове лабораторне обстеження), а також статистичні (непараметричні) методи тощо.

Клінічним ознакам надано бальної оцінки за ШОКС (мінімальна загальна оцінка – 0 балів, максимальна загальна оцінка – 20 балів; чим менше значення, тим кращий клінічний стан).

Толерантність до фізичного навантаження оцінювали за допомогою тесту 6-хвилинної ходьби (Т6ХХ). Належну величину показника обчислювали за формулами:

для чоловіків:  $T6XX = 7,57 \times \text{зріст (см)} - 5,02 \times \text{вік (років)} - 1,76 \times \text{маса (кг)} - 309$ , або  $T6XX = 1140 - 5,61 \times \text{ІМТ} - 6,94 \times \text{вік (років)}$ ;  
для жінок:  $T6XX = 2,11 \times \text{зріст (см)} - 2,29 \times \text{маса (кг)} - 5,78 \times \text{вік (років)} + 667$ , або  $T6XX = 1017 - 6,24 \times \text{ІМТ} - 5,83 \times \text{вік (років)}$ .

Під час оцінювання ефективності лікування за мінімально вірогідне покращання прийнято збільшення дистанції на 70 м і більше відносно вихідного результату.

Якість життя як психосоціальний показник оцінювали за результатами анкетування за Мінесотським опитувальником.

При інтерпретації результатів тесту виходили з того, що за меншої кількості балів (мінімум 0 балів) якість життя пацієнта краща, за більшої (максимум 120 балів) – гірша.

Під час генетичного дослідження виходили із положень закону Харді–Вайнберга, а варіанти поліморфізму G1846A гена CYP2D6 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням набору реактивів «G1846A гена CYP2D6\_4 rs 3892097» («Синтол», Росія). Алельну дискримінацію й ампліфікацію проводили детекцією продуктів полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі «CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур). Розрахунки частот зустрічальності здійснювали із застосуванням пакета програм Comprehensive R Archive Network (CRAN) Hardy Weinberg package v1.6.3 для Windows.

Статистичні методи обробки даних були такими. За попереднього оцінювання характеру розподілу показників візуальним методом та із застосуванням критерію Шапіро–Уїлка (Shapiro–Wilk W-test) виявлено, що він істотно відрізняється від нормального. Це спонукало в подальшому використовувати засоби непараметричної статистики.

Під час аналізу кількісних показників у групах обстежених осіб обчислювали медіану (Me) та міжквартильний інтервал із наведенням значень нижнього 25 % (LQ) та верхнього 75 % (UQ) квантилів, результат для стислості виражали в вигляді Me [LQ; UQ]. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні (Mann–Whitney), у залежних групах – за допомогою критерію Вілксона (Wilcoxon). Параметри зв'язку показників оцінювали методом парної рангової кореляції за Спірменом (Spearman). Дві групи порівнювали за якісною ознакою шляхом кутового перетворення Фішера (Fisher) із наведенням величини емпіричного кута  $\phi$ , більше двох груп – застосуванням методу максимальної правдоподібності критерію  $\chi^2$ .

У всіх статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значущості  $p$  обрано 0,05.

Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q).

#### Результати та їх обговорення

Діагноз ішемічної хвороби серця встановлено в усіх пацієнтів. Так, стенокардія напруження мала місце в 71 з 73 пацієнтів (97,3 %) основної групи та у 52 з 54 осіб (96,3 %) групи порівняння ( $\phi=0,31$ ;  $p>0,05$ ); постінфарктний кардіосклероз – у 42 із 73 пацієнтів (57,5 %) основної групи проти 21 з 54 осіб (38,9 %) групи порівняння ( $\phi=2,09$ ;  $p<0,05$ ). Більшу частоту постінфарктного кардіосклерозу можна розцінювати як закономірну тенденцію в умовах більш потужних метаболічних порушень і гемодинамічних змін за наявності ожиріння.

Крім того, як відображення одного з компонентів так званого метаболічного синдрому слід розцінювати і встановлену статистичну тенденцію до більшої частоти цукрового діабету II типу в пацієнтів основної групи: у 25 з 73 пацієнтів (34,2 %) проти 9 з 54 осіб (16,7 %) групи порівняння ( $\phi=2,28$ ;  $p<0,05$ ).

Медіани віку пацієнтів основної групи та групи порівняння достовірно не відрізнялися. Серцева недостатність серед обстежених осіб, так само, як і в загальній популяції, частіше зустрічалась у чоловіків, ніж у жінок.

При аналізі якості життя за Мінесотським опитувальником виявлено гірші показники при гетерозиготному варіанті генотипу GA, ніж при гомозиготному GG варіанті генотипу CYP2D6\*4 системи цитохрому P450 (рис. 1).

У пацієнтів основної групи (із ХСН у поєднанні з ожирінням) – носіїв варіанта поліморфізму GA – оцінюваний показник якості життя становив 52 [44; 62] бали, носіїв алеля GG – 48 [40; 62] бали; у пацієнтів групи порівняння – носіїв алеля GA – 46 [33; 58] балів, носіїв GG – 43 [37; 54] бали. Ймовірно, гірша якість життя хворих цієї категорії зумовлена надмірною масою тіла, що підтверджено встановленою нами асоціацією «несприятливого» алеля A зі збільшенням маси тіла ( $p=0,05$ ). При аналізі розподілу поліморфізму 1846G/A гена CYP2D6,

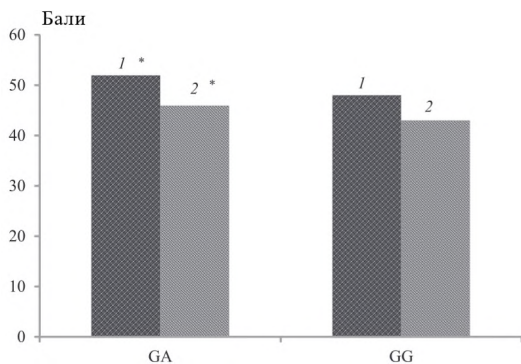


Рис. 1. Якість життя за Мінесотським опитувальником у хворих на ХСН із ожирінням (1) та без нього (2) із урахуванням поліморфізму 1846G/A гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450: \*  $p < 0,05$ , відмінності вірогідні відносно показника пацієнтів із варіантом генотипу GG

що кодує ізофермент системи цитохрому P450, встановлено таке: гетерозиготний алель GA досліджуваного гена зустрічався частіше у хворих основної групи з ожирінням (34,2%), ніж у пацієнтів групи порівняння (23,8%).

При аналізі клінічного стану встановлено, що в пацієнтів із ХСН й ожирінням при варіанті генотипу GA мають місце більші за модулем, тобто гірші показники клінічного стану за ШОКС, ніж при GG поліморфному варіанті 1846G/A гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450 (рис. 2). Так, у пацієнтів основної групи з ХСН у поєднанні з ожирінням при гетерозиготному варіанті генотипу GA показники клінічного стану за ШОКС становили 8,0 [6,0; 10,0] балів, а при варіанті генотипу GG – 7,0 [6,0; 9,0] балів; у пацієнтів групи порівняння –

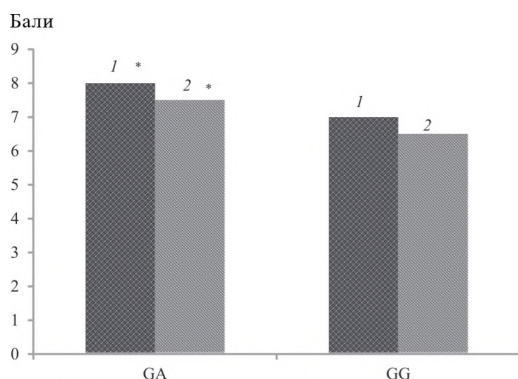


Рис. 2. Показники ШОКС у хворих на ХСН із ожирінням (1) і без нього (2) із урахуванням поліморфізму 1846G/A гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450: \*  $p < 0,05$ , відмінності вірогідні відносно показника пацієнтів з алелем GG

при варіанті генотипу GA – 7,5 [6,0; 10,0] бала, при варіанті генотипу GG – 6,5 [6,0; 9,0] бала.

У пацієнтів із ХСН спостерігалось прогресуюче зниження толерантності до фізичного навантаження зі збільшенням ступеня ожиріння. У дослідженні виявлено особливості толерантності до фізичного навантаження з урахуванням генетичного поліморфізму у хворих із ХСН на тлі ожиріння (таблиця).

Доведено, що збільшення індексу маси тіла викликає достовірне зниження показників насосної функції та закономірне збільшення об'ємних параметрів серця – як класичне віддзеркалення адаптаційної гіперфункції органа з подальшою його декомпенсацією, ремоделюванням та клінічною маніфестацією СН [11]. Клінічно це підтверджувалось подальшим зниженням толерантності до фізичного навантаження за даними тесту 6-хвилинної ходьби.

Установлений у нашому дослідженні відсотковий розподіл поліморфізму гена CYP2D6\*4 свідчив про гірший фенотипічний статус за оцінкою якості життя за Мінесотським опитувальником та даними клінічного стану за шкалою ШОКС у пацієнтів із ХСН у поєднанні з ожирінням, які є носіями GA варіанта поліморфізму, що може бути пов'язано, з одного боку, із обмеженнями терапевтичної ефективності препаратів, зокрема бета-адреноблокаторів (у фармакокінетиці яких відповідний ензим відіграє провідну роль), з другого – із можливою задіяністю цієї ферментної системи в патофізіологічних механізмах розвитку та прогресування цієї коморбідної патології [11, 13–15].

Існує все більше достовірних доказів того, що зміна активності ізоферменту CYP2D6 може приводити до мінливості відповіді на медикаментозну терапію. У [16] розглянуто вплив на ступінь фармакологічної відповіді як генетичних, так і негенетичних факторів. У даний час активно розвиваються й запроваджуються різні методи генотипування, зокрема визначення поліморфних варіантів ізоферменту CYP2D6 [17]. У зв'язку з цим для повноцінного оцінювання в пацієнтів поточного статусу метаболізму бета-адреноблокаторів, які є базисними препаратами в лікуванні пацієнтів із ХСН, доцільним буде визначення активності різних ізоферментів системи цитохрому P450, що беруть участь у I фазі печінкового метаболізму цих лікарських засобів.

*Тест 6-хвилинної ходьби в пацієнтів із ХСН на тлі ожиріння та без нього з урахуванням поліморфізму гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450, м*

Поліморфізм гена CYP2D6*4	Хворі на хронічну серцеву недостатність	
	з ожирінням (n=73)	без ожиріння (n=54)
GG варіант	210 [173; 235]	230 [170; 300]
GA варіант	180 [156; 300]	200 [180; 450]

### Висновки

1. У клінічному аспекті пацієнти із хронічною серцевою недостатністю в поєднанні з ожирінням характеризуються тенденцією до більш виражених патологічних проявів, особливо в носіїв гетерозиготного GA варіанта поліморфізму гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450.

2. Показники клінічного стану пацієнтів згідно зі шкалою оцінювання клінічних симптомів та якістю життя за Мінесотським опитувальником за наявності варіанта полімор-

фізму GG були кращими, ніж за GA варіанта генотипу CYP2D6\*4 системи цитохрому P450.

**Перспектива подальших досліджень** полягає в оцінюванні розподілу поліморфних варіантів гена CYP2D6\*4 системи цитохрому P450 у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та ожирінням із подальшим зіставленням із показниками центральної і внутрішньосерцевої гемодинаміки, гуморальних маркерів, статусу метаболізму та ефективності фармакотерапії хронічної серцевої недостатності.

### Список літератури

1. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association / B. Bozkurt, D. Aguilar, A. Deswal [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, № 23. – P. e535–e578. – DOI : 10.1161/CIR.0000000000000450.
2. Гаврюшина С. В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58, № 4. – С. 55–64. – DOI : 10.18087/cardio.2467.
3. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future / J. Wintrich, I. Kindermann, C. Ukena [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2020. – Vol. 109, issue 9. – P. 1079–1098. – DOI : 10.1007/s00392-020-01633-w.
4. Clinimetric analysis of heart failure in mexican patients / E. Chuquiure-Valenzuela, O. Fiscal-Lopez, D. Garcia-Romero [et al.] // *Arch. Cardiol. Mex.* – 2019. – Vol. 89, № 4. – P. 339–347. – DOI : 10.24875/ACM.M19000054.
5. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity / Y. N. V. Reddy, A. Rikhi, M. Obokata [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22, issue 6. – P. 1009–1018. – DOI : 10.1002/ejhf.1788.
6. Horwich T. B. Obesity and the obesity paradox in heart failure / T. B. Horwich, G. C. Fonarow, A. L. Clark // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2018. – Vol. 61, № 2. – P. 151–156. – DOI : 10.1016/j.pcad.2018.05.005.
7. Carbone S. Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox / S. Carbone, C. J. Lavie, R. Arena // *Mayo Clin. Proc.* – 2017. – Vol. 92, № 2. – P. 266–279. – DOI : 10.1016/j.mayocp.2016.11.001.
8. Zhai A. B. The impact of obesity on heart failure / A. B. Zhai, H. Haddad // *Curr. Opin Cardiol.* – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 196–202. – DOI : 10.1097/HCO.0000000000000370.
9. Гасанов Ю. Ч. Клінічна та інструментальна оцінка ефективності метопролола сукцинату у хворих із хронічною серцевою недостатністю на тлі ожиріння: генетичні аспекти індивідуальної чутливості та переносимості : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Гасанов Юрій Чингізович. – Харків, 2019. – 164 с.
10. Chrysant S. G. Obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: new treatment strategies / S. G. Chrysant, G. S. Chrysant // *Hosp. Pract.* – 2019. – Vol. 47, issue 2. – P. 67–72. – DOI : 10.1080/21548331.2019.1575662.
11. To genotype or phenotype for personalized medicine? CYP450 drug metabolizing enzyme genotype-phenotype concordance and discordance in the Ecuadorian population / F. De Andres, S. Teran, F. Hernandez [et al.] // *OMICS*. – 2016. – Vol. 20, № 12. – P. 699–710. – DOI : 10.1089/omi.2016.0148.

12. Echo-Doppler hemodynamics: an important management tool for today's heart failure care / R. Beigel, B. Cercek, R. J. Siegel [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, № 11. – P. 1031–1034.
13. Frequency of CYP2D6 alleles including structural variants in the United States / A. L. Del Tredici, A. Malhotra, M. Dedek [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2018. – № 9. – P. 305. – DOI : 10.3389/fphar.2018.00305.
14. Cytochrome P450: polymorphisms and roles in cancer, diabetes and atherosclerosis / I. Elfaki, R. Mir, F. M. Almutairi, F. M. A. Duhier // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2018. – Vol. 19, № 8. – P. 2057–2070. – DOI : 10.22034/APJCP.2018.19.8.2057.
15. *Tornio A.* Cytochrome P450 in pharmacogenetics: an update / A. Tornio, J. T. Backman // *Adv. Pharmacol.* – 2018. – № 83. – P. 3–32. – DOI : 10.1016/bs.apha.2018.04.007.
16. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности / В. В. Смирнов, Р. Х. Абдрашитов, Е. А. Егоренков [и др.] // *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Клиническая фармакология*. – Москва. – 2015. – № 3. – С. 32–35.
17. *Gao X.* Impact of CYP2D6 and ADRB1 polymorphisms on heart rate of post-PCI patients treated with metoprolol / X. Gao, H. Wang, H. Chen // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Nov. 2. – DOI : 10.2217/pgs-2017-0203.

### References

1. Bozkurt B., Aguilar D., Deswal A., Dunbar S.B., Francis G.S., Horwich T. et al. (2016). Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, vol. 134, № 23, pp. e535–e578. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000450, PMID: 27799274.
2. Havriushina S.V., Aheiev F.T. (2018). Serdechnaia nedostatochnost s sokhranennoi fraktsiiei vybrosa levoho zheludochka: epidemiolohiia, «portret» bolnoho, klinika, diahnostika [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient portrait, clinical picture, diagnosis]. *Kardiolohiia – Cardiology*, vol. 58, № S4, pp. 55–64. DOI: 10.18087/cardio.2467.
3. Wintrich J., Kindermann I., Ukena C., Selejan S., Werner Chr., Maack Chr. et al. (2020). Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. *Clin. Res. Cardiol.*, vol. 109, issue 9, pp. 1079–1098. DOI: 10.1007/s00392-020-01633-w, PMID: 32236720, PMCID: PMC7449942.
4. Chuquiure-Valenzuela E., Fiscal-Lopez O., Garcia-Romero D., Chuquiure-Gil M.J., Silva-Ruz C., Aguilar-Moreno S. et al. (2019). Clinimetric analysis of heart failure in mexican patients. *Arch. Cardiol. Mex.*, vol. 89, № 4, pp. 339–347. DOI: 10.24875/ACM.M19000054, PMID: 31834324.
5. Reddy Y.N.V., Rikhi A., Obokata M., Shah S.J., Lewis G.D., AbouEzzedine O.F. et al. (2020). Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 22, issue 6, pp. 1009–1018. DOI: 10.1002/ejhf.1788, PMID: 32150314.
6. Horwich T.B., Fonarow G.C., Clark A.L. (2018). Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 61, № 2, pp. 151–156. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.05.005, PMID: 29852198.
7. Carbone S., Lavie C.J., Arena R. (2017). Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. *Mayo Clin. Proc.*, vol. 92, № 2, pp. 266–279. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.11.001, PMID: 28109619.
8. Zhai A.B., Haddad H. (2017). The impact of obesity on heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.*, vol. 32, № 2, pp. 196–202. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000370, PMID: 28092289.
9. Hasanov Yu.Ch. (2019). Klinichna ta instrumentalna otsinka efektyvnosti metoprolola suktsynatu u khvorykh iz khronichnoi u sertsevoiu nedostatnistiu na tli ozhyrinnia: henetychni aspekty indyvidualnoi chutlyvosti ta perenosymosti [Clinical and instrumental evaluation of the efficacy of metoprolol succinate in patients with chronic heart failure in obesity: genetic aspects of individual sensitivity and tolerability]. *Candidate's thesis*. Kharkiv [in Ukrainian].
10. Chrysant S.G., Chrysant G.S. (2019). Obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: new treatment strategies. *Hosp. Pract.*, vol. 47, № 2, pp. 67–72. DOI: 10.1080/21548331.2019.1575662, PMID: 30712418.

11. De Andres F., Teran S., Hernandez F., Enrique Teran, LLerena A. (2016). To genotype or phenotype for personalized medicine? CYP450 drug metabolizing enzyme genotype-phenotype concordance and discordance in the Ecuadorian population. *OMICS*, vol. 20, № 12, pp. 699–710. DOI: 10.1089/omi.2016.0148, PMID: 27849442.
12. Beigel R., Cercek B., Siegel R.J., Hamilton M.A. (2015). Echo-Doppler hemodynamics: an important management tool for today's heart failure care. *Circulation*, vol. 131, № 11, pp. 1031–1034. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011424, PMID: 25779543.
13. Del Tredici A.L., Malhotra A., Dedek M., Espin F., Roach D., Zhu G.-D. et al. (2018). Frequency of CYP2D6 alleles including structural variants in the United States. *Front. Pharmacol.*, № 9, pp. 305. DOI: 10.3389/fphar.2018.00305, PMID: 29674966, PMCID: PMC5895772.
14. Elfaki I., Mir R., Almutairi F.M., Duhier F.M.A. (2018). Cytochrome P450: polymorphisms and roles in cancer, diabetes and atherosclerosis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 19, № 8, pp. 2057–2070, DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2057, PMID: 30139042, PMCID: PMC6171375.
15. Tornio A., Backman J.T. (2018). Cytochrome P450 in pharmacogenetics: an update. *Adv. Pharmacol.*, № 83, pp. 3–32, DOI: 10.1016/bs.apha.2018.04.007, PMID: 29801580.
16. Smimov V.V., Abdrashitov R.Kh., Yehorenkov Ye.A., Hildeieva H.N., Ramenskaia H.V., Permiakov R.A. (2015). Vliianiie izofermenta CYP2D6 na metabolizm lekarstvennykh preparatov i metody opredeleniia yeho aktivnosti [Influence of CYP2D6 isoenzyme on drug metabolism and methods for determining its activity]. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniia. Klinicheskaia farmakologhiia – Bulletin of the Scientific Center for the Expertise of Medicinal Products. Clinical Pharmacology*, № 3, pp. 32–35.
17. Gao X., Wang H., Chen H. (2017). Impact of CYP2D6 and ADRB1 polymorphisms on heart rate of post-PCI patients treated with metoprolol. *Pharmacogenomics*, Nov. 2. DOI: 10.2217/pgs-2017-0203, PMID: 29095089.

**Ю.Ч. Гасанов, Ю.С. Рудик, Е.А. Меденцева, Т.В. Лозик**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2D6\*4 СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМА P450**

Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование с участием 127 человек (93 мужчин и 34 женщин) в возрасте 32–87 (61 [57; 65]) лет с хронической сердечной недостаточностью II–III стадий I–4-го функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. Основная группа – 73 пациента с ожирением I-й степени и выше, группа сравнения – 54 пациента без ожирения, контрольная группа – 21 человек без признаков сердечно-сосудистой патологии. Оценены особенности клинической манифестации хронической сердечной недостаточности на фоне ожирения с учетом полиморфизма гена CYP2D6\*4 системы цитохрома P450 в аспекте качества жизни и клинического состояния пациентов. Исследование проведено с применением шкалы оценивания клинических симптомов врачом, теста 6-минутной ходьбы, оценки качества жизни (по данным Миннесотского опросника для пациентов с сердечной недостаточностью), оценки субъективных симптомов и течения заболевания, антропометрических данных, определения объективных признаков заболевания; инструментальных методов (доплер-эхокардиографии, базового лабораторного обследования и т. п.), а также генетического исследования (варианты полиморфизма G1846A гена CYP2D6 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени), статистических непараметрических методов (с предельным р-уровнем 0,05). Показано, что в клиническом аспекте пациенты основной группы характеризуются тенденцией к более выраженным патологическим проявлениям, особенно у носителей гетерозиготного GA варианта гена CYP2D6\*4 системы цитохрома P450. Показатели клинического состояния пациентов согласно шкалы оценки клинических симптомов и качества жизни по данным Миннесотского опросника при наличии варианта полиморфизма GG были лучше, чем у носителей GA варианта генотипа CYP2D6\*4 системы цитохрома P450.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, качество жизни, ожирение, генетический полиморфизм, лечение, прогноз.

*I.C. Gasanov, I.S. Ryduk, O.O. Medentseva, T.V. Lozyk*

**CLINICAL MANIFESTATION FEATURES OF CHRONIC HEART FAILURE WITH COMORBID OBESITY IN CONSIDERATION OF CYTOCHROME P450 SYSTEM CYP2D6\*4 GENE POLYMORPHISM**

In order to assess the characteristics of the clinical manifestation of CHF with obesity, taking into account the polymorphism of the CYP2D6\*4 gene of the cytochrome P450 system in terms of patient's quality of life a prospective randomized controlled trial was conducted, 127 people (93 men and 34 women) aged 32–87 (61 [57; 65]) years with CHF of II–III stages, 1–4 functional class according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) have been examined. The main group consisted of 73 patients with obesity of 1 degree and higher, the comparison group consisted of 54 patients without obesity, the control group consisted of 21 people without cardiovascular disorders. Research methods included estimation of clinical symptom score scale, 6-minute walk test, quality of life (with the Minnesota questionnaire for patients with heart failure), assessment of subjective symptoms and course of the disease, anthropometric data, determination of objective signs of the disease; instrumental methods (Doppler echocardiography, basic laboratory examination, etc.), as well as genetic research (G1846A variants of the CYP2D6 gene real-time polymerase chain reaction), statistical non-parametric methods (with 0.05 p-value threshold). It is shown, that in the clinical aspect, patients of the main group have been characterized by a tendency to more expressive pathological manifestations of CHF, especially in carriers of the heterozygous GA variant of the CYP2D6\*4 gene of the cytochrome P450 system. According to the Minnesota questionnaire, the clinical condition of patients and the quality of life in case of GG polymorphism variant was better than in GA carriers of the CYP2D6\*4 genotype variant of the cytochrome P450 system.

**Keywords:** *chronic heart failure, quality of life, obesity, genetic polymorphism, treatment, prognosis.*

*Надійшла 12.12.19*

**Відомості про авторів**

*Гасанов Юрій Чингізович* – молодший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань.

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(066)988-90-84.

E-mail: gasanov\_yura@rambler.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9568-7858>.

*Рудик Юрій Степанович* – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(050)303-19-15.

E-mail: ys-r@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3363-868X>.

*Меденцева Олена Олександрівна* – молодший науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(095)140-46-69.

E-mail: medentseva.e.a@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1152-5705>.

*Лозик Тетяна Валентинівна* – науковий співробітник відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: 61039, м. Харків, пр. Любові Малої, 2а, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Тел.: +38(067)57-298-09.

E-mail: tlozyk@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8188-1898>.