



ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2C19 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *H. PYLORI*

Бойко Е. Н.¹, Денисенко Н. П.¹, Гришина Е. А.¹, Рыжикова К. А.¹, Созаева Ж. А.¹, Сизова Ж. М.², Пантелеева Л. Р.², Белякова Г. А.², Сычев Д. А.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия)

² Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

THE INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISMS CYP2C19 ON THE EFFECTIVENESS OF ERADICATION THERAPY OF *H. PYLORI*

Bojko E. N.¹, Denisenko N. P.¹, Grishina E. A.¹, Ryzhikova K. A.¹, Sozaeva Zh. A.¹, Sizova Zh. M.², Panteleeva L. R.², Belyakova G. A.², Sychev D. A.¹

¹ "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" Russian Federation Ministry of Health (Moscow, Russia)

² First Moscow state medical University. I. M. Sechenov Russian Ministry Of Health (Moscow, Russia)

Для цитирования: Бойко Е. Н., Денисенко Н. П., Гришина Е. А., Рыжикова К. А., Созаева Ж. А., Сизова Ж. М., Пантелеева Л. Р., Белякова Г. А., Сычев Д. А. Влияние полиморфизмов гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии *h. pylori*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6): 160–163.

For citation: Bojko E. N., Denisenko N. P., Grishina E. A., Ryzhikova K. A., Sozaeva Zh. A., Sizova Zh. M., Panteleeva L. R., Belyakova G. A., Sychev D. A. The influence of gene polymorphisms CYP2C19 on the effectiveness of eradication therapy of *h. pylori*. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 160–163.

**Бойко
Екатерина Николаевна**
Bojko Ekaterina N.
boyko-ekaterina23@mail.ru

Бойко Екатерина Николаевна — клинический ординатор второго года обучения кафедры клинической фармакологии и терапии

Денисенко Наталья Павловна — младший научный сотрудник

Гришина Елена Анатольевна — к.б.н., заместитель руководителя

Рыжикова Кристина Анатольевна — младший научный сотрудник

Созаева Жаннет Алимовна — старший лаборант кафедры клинической фармакологии и терапии

Сизова Жанна Михайловна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии

Пантелеева Лола Рэмовна — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Белякова Галина Александровна — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Сычев Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии

Резюме

Описана клиническая ситуация, в которой изложена зависимость результата эрадикационной терапии *H. pylori* от генотипа CYP2C19, контролирующего скорость метаболизма ингибиторов протонной помпы. При носительстве аллельного варианта CYP2C19*17 (гомо-, гетерозигота), человек относится к «быстрым метаболизаторам» указанной группы препаратов, что может определить более низкий уровень ЭТ.

Ключевые слова: CYP2C19, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, ингибиторы протонной помпы

Summary

The clinical situation in which the dependence of the result of *H. pylori* eradication therapy on the genotype CYP2C19 controlling the metabolism rate of proton pump inhibitors is described. When carrying the allele variant CYP2C19 * 17 (homo-, heterozygote), a person refers to the "fast metabolizers" of this group of drugs. In view of this anti-*Helicobacter* therapy can not be achieved in the proper amount.

Keywords: CYP2C19, *Helicobacter pylori*, eradication therapy, proton pump inhibitors

В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) относится к одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций человека. Согласно эпидемиологическим данным, более 50% населения мира (примерно три миллиарда человек) инфицировано данным микроорганизмом.

Инфицированность *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим фактором развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы (mucosa-associated lymphoid tissue), а также рака желудка. Получены данные, свидетельствующие о вкладе *H. pylori* в развитие экстрагастроуденальных заболеваний, таких как железо-, витамин B12-дефицитная анемия, а также идиопатической тромбоцитопеническая пурпура [1, 4].

Эрадикационная терапия (ЭТ) на данный момент времени является основным методом лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, помимо этого она является важнейшим фактором профилактики рака желудка. Ввиду этого важность высокой результативности ЭТ не вызывает сомнений. Однако, лечение данной инфекции остается относительно сложной задачей, стоящей перед врачом.

Это может быть обусловлено:

- развитием резистентности к используемым антибиотикам в «классических» схемах ЭТ. По данным рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов (2017г), тройная схема ЭТ должна назначаться не менее, чем на 14 дней и в регионах, где резистентность к кларитромицину не превышает 15%, и только тем пациентам, которые не получали макролиды ранее по любому поводу. Преодоление резистентности к кларитромицину может быть достигнуто добавлением к классической тройной схеме терапии препаратов висмута трикалия дицитрата. Квадротерапия показывает 90–94% эффективности [2].
- низкой приверженности пациента к лечению. Согласно данным аналитической компании SynovateComcone, в Российской Федерации 61% пациентов не соблюдают назначений врача [2].
- недостаточным антисекреторным эффектом препаратов из группы ингибиторов протонного насоса (ИПП). Последний фактор может быть обусловлен индивидуальными генетическими особенностями пациента, связанными с наличием полиморфизмов гена CYP2C19, который участвует в метаболизме данного класса препаратов. Основным путем метаболизма ИПП является энзимная система цитохрома P450 в печени с участием двух изоформ – CYP2C19

(преимущественно) и CYP3A4. Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП, в первую очередь, детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу CYP2C19. В зависимости от полиморфных вариантов CYP2C19 популяцию можно подразделить на три фенотипические группы:

- ▷ «быстрые» метаболизаторы: носители аллеля CYP2C19*17 (генотипы CYP2C19*1/*17, CYP2C19*17/*17) наблюдается высокая скорость биотрансформации ингибиторов протонного насоса, низкими значениями их концентрации в плазме крови, слабым антисекреторным эффектом и соответственно, низким ответом на ЭТ.
- ▷ «промежуточные» метаболизаторы (гетерозиготы): (CYP2C19*1/*2), (CYP2C19*1/*3);
- ▷ «медленные» метаболизаторы: (CYP2C19*2/*2), (CYP2C19*2/*3), (CYP2C19*3/*3) [3].

В настоящей статье предлагается клинический случай, иллюстрирующий влияние генетических особенностей изофермента CYP2C19 на метаболизм ИПП (омепразола) и их влияние на исходы эрадикационной терапии.

Пациент Л., 29 лет поступила в терапевтическое отделение больницы Центросоюза РФ с жалобами на умеренно выраженную боль в эпигастрии после приема пищи тянущего характера, эпизоды изжоги и тошноты, общую слабость.

Указанные выше жалобы появились в течение последних двух месяцев. За медицинской помощью не обращалась. Пациентка самостоятельно принимала симптоматическую терапию (антациды, спазмолитические препараты) без эффекта.

При сборе анамнеза были получены сведения о наследственной предрасположенности к заболеваниям желудочно-кишечного тракта (у матери – язвенная болезнь желудка, у отца – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки).

При физикальном осмотре была выявлена болезненность при пальпации в эпигастриальной области. По другим системам без значимых особенностей.

Учитывая клиническую картину, данные анамнеза и физикального осмотра, а также наследственную отягощенность пациентки был заподозрен диагноз:

Гастроэзофагеально рефлюксная болезнь? Хронический гастрит, в стадии обострения? «Язвенная болезнь желудка, в стадии обострения? Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, в стадии обострения?

При обследовании: В клиническом анализе крови: гемоглобин 12,9 г/дл, эритроциты 4,93, тромбоциты

241 тыс/мкл, лейкоциты 7,25 тыс/мкл, нейтрофилы 48,9%, лимфоциты 40,1% моноциты 9,0%, эозинофилы 1,7%, базофилы 0,3%, СОЭ 6мм/ч.

В биохимическом анализе крови: АСТ 18Ед/л, АЛТ 15Ед/л, амилаза панкреатическая 21Ед/л (N<50), билирубин общий 6,6 мкмоль/л, глюкоза плазмы 4,5 ммоль/л, креатинин 66 мкмоль/л, С-реактивный белок 0,3 мг/л,

Инфекционная серология: данных за ВИЧ, гепатит В, С, сифилис не получено

Общий анализ мочи: относительная плотность-1.020, рН -7.0, эритроциты неизмененные 1-2 в п/з, лейкоциты 3-4 в п/з, плоский эпителий 6-8 в п/з,

При эзофагогастродуоденоскопии выявлена гиперемия слизистой оболочки терминального отдела пищевода, тела и антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, недостаточность кардии, а также острая язва луковицы двенадцатиперстной кишки, округлой формы, размером до 0,6см в диаметре, с дном до 0,1см, дно покрыто фибрином, с выраженным перифокальным воспалением вокруг.

На УЗИ органов брюшной полости: ЭХО признаки диффузных изменений поджелудочной железы

Обращая внимание на полученную эндоскопическую картину, в поисках этиопатогенетического фактора, способствующего развитию клинической

картины, пациентке было выполнено определение антигена *H. Pylori* в кале.

На основании полученных лабораторно-инструментальных данных был поставлен диагноз: Язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, впервые выявленная, *H. pylori*-ассоциированная, в стадии обострения. Хронический поверхностный гастрит, в стадии обострения. Гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь, осложненная рефлюкс-эзофагитом I степени по Savary-Miller.

Данный диагноз служит обязательным показанием для проведения эрадикационной терапии, направленной уничтожение *H. pylori*.

Пациентке была проведена тройная схема эрадикационной терапии, включающая омепразол 20мг 2р/сут, метронидазол 500мг 2р/сут, кларитромицин 500мг 2р/сут, а также подключен итوپрид гидрохлорид 50мг 2р/сут в течение 14 дней. На фоне указанной терапии отмечена положительная динамика в виде уменьшения выраженности болевого синдрома, урежения эпизодов тошноты и изжоги.

При проведении контроля эрадикации через 4 недели после окончания ЭТ: был обнаружен антиген *H. Pylori* в кале.

В связи с недостижимым эффектом ЭТ было проведено фармакогенетическое тестирование с целью определения активности гена CYP2C19

Результаты фармакогенетического тестирования пациентки:

Исследуемый ген	Полиморфизм	Результат
CYP2C19	681 G>A (CYP2C19*2)	GG
	636 G>A (CYP 2C19*3)	GG
	-806 C>T (CYP2C19*17)	TT

Опираясь на данные, полученные при фармакогенетическом тестировании, пациент является гомозиготным носителем «быстрого» аллельного варианта CYP2C19*17, генотип CYP2C19*17/*17, ассоциированного с высокой скоростью биотрансформации омепразола. Вследствие чего оказалась не эффективна ЭТ. Нельзя исключить, что недостижимый ответ на ЭТ может быть также обусловлен резистентностью *H. pylori* к подобранным антибактериальным препаратам, а также недостаточной их активностью вследствие незначительного антисекреторного эффекта.

Пациентке был рекомендован прием омепразола в удвоенной дозе 80 мг в сутки или эзомепразола

в дозе 40 мг в сутки в соответствии с рекомендациями в сочетании с антибиотиками (левофлоксацин 500мг 2р/сут, амоксициллин 1000мг 2р/сут в течение 14 дней) [3, 5].

При контрольной ЭГДС через 1 месяц после окончания терапии: Зарубцевавшаяся язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Дыхательный уреазный тест: отрицательный. При гистологическом исследовании биоптатов на *H. pylori*: Колонизация *H. pylori* не обнаружена. Таким образом, эрадикация *H. pylori* была достигнута, динамика клинической и эндоскопической картины положительная.

Обсуждение

Описанный клинический случай служит наглядным примером, показывающим сложности терапии *H. pylori*- ассоциированных заболеваний.

Терапия данных состояний должна учитывать множество факторов, таких как антибиотикорезистентность *H. pylori* в данном регионе проживания, а также предшествующим прием антибактериальных препаратов, используемых в схемах ЭТ, фенотип пациента по CYP2C19, длительность ЭТ, комплаэнс пациента, межлекарственные взаимодействия. Данной пациентке была сперва проведена «классическая» тройная схема эрадикации, включающая в себя ИПП (омепразол 20мг2р/

сут), кларитромицин 500мг2р/сут, метронидазол 500мг2р/сут), которая оказалась неэффективна.

Можно предположить, что полученные результаты могут быть обусловлены резистентностью *H. pylori* к назначенным антибиотикам, а также ускоренным метаболизмом ИПП. Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации, показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину не превышают 15% в большинстве региональных исследований. Имеются сведения об отсутствии высокой устойчивости *H. pylori* к метронидазолу. Ссылаясь на материал рекомендаций последнего консенсуса

Маастрихт V, а также рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации гастроэнтерологов от 2017г, необходимо подключать к стандартным схемам лечения дополнительные факторы, значительно повышающие эффективность ЭТ. К ним относят (прием препаратов висмута три калия дицитрата, пробиотиков, ребамипида, оказывающего защитный эффект на слизистую оболочку желудка за счет стимуляции синтеза простагландинов, а также улучшения кровоснабжения слизистой) [6].

Влияние генетических особенностей пациента на результативность ЭТ наглядно продемонстрировали полученные результаты фармакогенетического исследования по CYP2C19. Активность гена CYP2C19 была резко повышена ввиду носительства выявленных полиморфизмов, в результате чего не был достигнут адекватный антисекреторный эффект и ЭТ.

Обращая внимание на данные отечественных исследований, которые информируют о преобладании «быстрых метаболизаторов» в российской популяции, необходимо проводить фармакогенетическое тестирование по определению полиморфизмов CYP2C19 пациентам, инфицированным *H. pylori*, которым планируется эрадикационная терапия с применением ИПП первого поколения. Фармакогенетическое исследование позволит предсказать эффект от лекарственного препарата у каждого пациента и подобрать индивидуальную эффективную и безопасную дозу препарата. На данный момент времени, вследствие отсутствия общедоступного фармакогенетического тестирования, целесообразно использовать ИПП,

фармакокинетика которых принципиально не зависит от генетического полиморфизма (рабепразол). Рабепразол имеет внепеченочный метаболизм и, соответственно, имеет более предсказуемый антисекреторный эффект [6].

Заподозрить «быстрых» метаболизаторов можно ориентируясь на клиничко-эндоскопические данные (сохранение болевого абдоминального синдрома на 3–4 сутки от начала приема ИПП, а также незначительную динамику при эпителизации эрозий и рубцевании язвенных дефектов у пациента). Также, помимо клинической картины недостаточный эффект от антисекреторной терапии можно диагностировать суточной рН-метрии.

Имея в виду генетические особенности пациента, возможную резистентность к использованному антибиотикам, была проведена терапия омепразолом в дозировке 80мг/сут, а также антибактериальными препаратами – левофлоксацин 500мг 2р/сут, амоксициллин 1000мг 2р/сут в течение 14 дней. На фоне приема которой достигнута клиничко-эндоскопическая ремиссия, эффективность ЭТ подтверждена дыхательным уреазным тестом, гистологическим методом.

Описанный клинический случай демонстрирует прежде всего влияние носительства полиморфизмов CYP2C19, определяющих ускоренную трансформацию антисекреторных препаратов (ИПП). Среди возможных причин, приводящим к неэффективности ЭТ может служить резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам первой линии ЭТ, а также недостаточный эффект антибиотиков при незначительном антисекреторном ответе.

Литература | Reference

1. И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев «Причины неэффективности антигеликобактерной терапии». РЖГК.–2013.– Т. 23. -№ 6.– с. 62–72
2. «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным с кислотозависимыми заболеваниями в клинической практике». Медицинский алфавит № 19 (316) 2017. Практическая гастроэнтерология.– Том № 2.– стр. 11
3. Сычев Д.А. «Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов» 2011. стр.48
4. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maas-
5. С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции. Consilium Medicum. 2017; 8.1: 8–27
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. № 27(4). С. 4–21.