

<https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>

© И.В. Маев, Д.Н. Андреев, 2017

Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии

И.В. МАЕВ, Д.Н. АНДРЕЕВ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время в клинической практике отсутствует оптимальная эмпирическая терапия инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и отмечается прогрессивное снижение эффективности классических схем эрадикационной терапии (ЭТ). Во многом вариативность эффективности ЭТ у конкретного пациента объясняется гетерогенными молекулярно-генетическими механизмами, лежащими в основе резистентности микроорганизма к компонентам схем лечения. В основе механизмов формирования резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам преимущественно лежат точечные мутации в определенных генах, обуславливающие альтерацию механизмов действия препаратов: кларитромицин (V домен 23S рРНК), метронидазол (*rdxA*, *frxA*), амоксицилин (*pbp1A*), тетрациклин (16S рРНК), левофлоксацин (*gyrA*). Предикторами резистентности к ЭТ также являются отрицательный статус микроорганизма по *CagA* и наличие аллеля *VacA* s2. Существует ряд генетических детерминант макроорганизма, снижающих эффективность ЭТ, изменяя фармакокинетику ингибиторов протонного насоса: генотип *CYP2C19* (*1/*1, *1/*17, *17/*17) и *MDR1* 3435 T/T (для азиатской популяции). Кроме того, полиморфизм *IL-1β*-511 C/C, влияющий на кислотопродукцию в желудке, является предиктором неэффективности ЭТ.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, резистентность, антибактериальные препараты, ингибиторы протонного насоса, *CagA*, *VacA*, *CYP2C19*, *MDR1*, *IL-1β*.

Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy

I.V. MAEV, D.N. ANDREEV

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

In current clinical practice, there is no optimal empirical therapy for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and there is a progressive decrease in the efficiency of classical eradication therapy (ET) regimens. The variability in the efficiency of ET in a specific patient is largely due to the heterogeneous molecular genetic mechanisms underlying the resistance of the microorganism to the components of the treatment regimens. The basis of the mechanisms for antibiotic resistance in *H. pylori* is mainly the point mutations in some genes, which determine alterations in the mechanisms of action of drugs, such as clarithromycin (domain V of 23S rRNA), metronidazole (*rdxA*, *frxA*), amoxicillin (*pbp1A*), tetracycline (16S rRNA), and levofloxacin (*gyrA*). The predictors of resistance to ET are also the *CagA*-negative status of the microorganism and the presence of the *vacA* s2 allele. There are a number of host genetic determinants (the *CYP2C19* genotype (*1/*1, *1/*17, *17/*17) and the *MDR1* 3435 T/T genotype (in an Asian population)) that reduce the efficiency of ET, by altering the pharmacokinetics of proton pump inhibitors. In addition, the *IL-1β*-511 C/C polymorphism that affects gastric acid secretion is a predictor of the inefficiency of ET.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, resistance, antibiotics, proton pump inhibitors, *CagA*, *VacA*, *CYP2C19*, *MDR1*, and *IL-1β*.

АБП — антибактериальные препараты
ДИ — доверительный интервал
ИПН — ингибитор протонного насоса

Р-гп — Р-гликопротеин
ОШ — отношение шансов
ЭТ — эрадикационная терапия

Helicobacter pylori (*H. pylori*) является одним из наиболее распространенных патогенов человека. В настоящее время более 50% популяции мира инфицировано *H. pylori*, при этом наиболее высокие показатели наблюдаются в развивающихся странах, варьируя от 63 до 94% [1, 2]. Данный грамотрицательный микроорганизм колонизирует слизистую оболочку желудка и является ведущим причинным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический га-

стрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфому, а также аденокарциному желудка как кишечного, так и диффузного типа [1, 3, 4]. Более того, имеются доказательства ассоциации инфекции *H. pylori* с развитием ряда экстрагастродуоденальных заболеваний, представленных железодефицитной анемией неуточненной этиологии, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой и дефицитом витамина B₁₂ [4–6].

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ

Контактная информация:

Андреев Дмитрий Николаевич — к.м.н., асс. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; e-mail: dna-mit8@mail.ru

67. Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors. *Indian J Med Res.* 2008;127(6):521-530.
68. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16029-16036. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16029>
69. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1467-1475. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00717.x>
70. Sakai T, Aoyama N, Kita T, Sakaeda T, Nishiguchi K, Nishitora Y, Hohda T, Sirasaka D, Tamura T, Tanigawara Y, Kasuga M, Okumura K. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res.* 2001;18(6):721-727. <https://doi.org/10.1023/A:1011035007591>
71. Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. Esomeprazole: a review of its use in the management of acid-related disorders. *Drugs.* 2002;62(10):1503-1538.
72. Sychev DA, Denisenko NP, Sizova ZM, Grachev AV, Velikolug KA. The frequency of CYP2C19 genetic polymorphisms in Russian patients with peptic ulcers treated with proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015;8:111-114.
73. Higgins C.F. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol.* 1992;8:67-113.
74. Leonard GD, Fojo T, Bates SE. The role of ABC transporters in clinical practice. *Oncologist.* 2003;8(5):411-424.
75. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2001;364(6):551-557.
76. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(7):3473-3478.
77. Cascorbi I, Gerloff T, John A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M, Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Roots I. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):169-174. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.114164>
78. Gawrońska-Szklarz B, Wrześniewska J, Starzyńska T, Pawlik A, Safranow K, Ferenc K, Drożdżik M. Effect of CYP2C19 and MDR1 polymorphisms on cure rate in patients with acid-related disorders with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(5-6):375-379. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0901-1>
79. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Matsushita F, Nakajima H, Kumagai J, Senoo K, Kodaira C, Nishino M, Yamada M, Ikuma M, Watanabe H, Umemura K, Ishizaki T, Hishida A. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(5):693-703. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03408.x>
80. Zhang Y, Sun Y, Zhou X. Influence of multidrug resistance gene 1 C3435T genetic polymorphism on the eradication of gastric ulcer with *Helicobacter pylori* infection. *Chin J Postgrad Med.* 2013;36:4-6.
81. Shi C, Lixian W. Influence of MDR1 C3435T polymorphism on the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with gastric ulcer. *Chin J Gerontol.* 2014;34:6955-6956.
82. Li M, Li T, Guo S, Liang H, Jiang D. The effect of MDR1 C3435T polymorphism on the eradication rate of *H. pylori* infection in PPI-based triple therapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(13):e6489. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006489>
83. Beales IL, Calam J. Interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. *Gut.* 1998;42(2):227-234.
84. Wang M, Furuta T, Takashima M, Futami H, Shirai N, Hanai H, Kaneko E. Relation between interleukin-1beta messenger RNA in gastric fundic mucosa and gastric juice pH in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol.* 1999;34(Suppl.11):10-17.
85. Wolfe MM, Nornpleggi DJ. Cytokine inhibition of gastric acid secretion — a little goes a long way. *Gastroenterology.* 1992;102(6):2177-2178.
86. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, Yamaoka Y. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1793-1803. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.37043>
87. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Sugimura H. Effect of genotypic differences in interleukin-1 beta on gastric acid secretion in Japanese patients infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Med.* 2002;112(2):141-143.
88. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Ikuma M, Hishida A, Ishizaki T. Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):41-50. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.03.007>
89. Sugimoto M, Furuta T, Yamaoka Y. Influence of inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(11):1725-1732. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06047.x>
90. Маев И.В., Момыналиев К.Т., Говорун В.М., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Селезнева О.В. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от полиморфизма гена IL-1β-511. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2008;6:26-32.
91. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Ishizaki T. CYP2C19 pharmacogenomics associated with therapy of *Helicobacter pylori* infection and gastro-esophageal reflux diseases with a proton pump inhibitor. *Pharmacogenomics.* 2007;8(9):1199-1210. <https://doi.org/10.2217/14622416.8.9.1199>
92. Ierardi E, Giorgio F, Iannone A, Losurdo G, Principi M, Barone M, Pisani A, Di Leo A. Noninvasive molecular analysis of *Helicobacter pylori*: Is it time for tailored first-line therapy? *World J Gastroenterol.* 2017;23(14):2453-2458.
93. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, Iwazumi M, Yamada M, Terakawa I, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(4):521-528. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100043>
94. López-Góngora S, Puig I, Calvet X, Villoria A, Baylina M, Muñoz N, Sanchez-Delgado J, Suarez D, García-Hernando V, Gisbert JP. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(9):2447-2455. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv155>
95. Chen H, Dang Y, Zhou X, Liu B, Liu S, Zhang G. Tailored Therapy Versus Empiric Chosen Treatment for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(7):e2750. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002750>

Поступила 16.05.17