

## Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма *CYP2C19*, *MDR1* и *IL-1β*

Н.В. Бакулина<sup>1</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>, И.В. Савилова<sup>1</sup>, И.Г. Бакулин<sup>1</sup>, Т.А. Ильчишина<sup>3</sup>, К.А. Загородникова<sup>1</sup>, А.А. Мурзина<sup>1</sup>, Д.Н. Андреев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>«СМ-клиника», Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель.** Оценить влияние генетического полиморфизма *CYP2C19*, *MDR1* и *IL-1β* на эффективность эрадикации 10-дневной модифицированной терапией у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

**Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включено 89 пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. Методом случайной выборки пациенты разделены на две группы в зависимости от получаемой терапии: кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день и рабепразол 20 мг либо 40 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Пациентам проводилось фармакогенетическое тестирование по *CYP2C19*, *MDR1* и *IL-1β*.

**Результаты и обсуждение.** По протоколу (per-protocol — PP) уровень эрадикации в группе с рабепразолом 80 мг/сут составил 97,6% (41/42; 95% ДИ 87,7–99,6), в группе с рабепразолом 40 мг/сут – 82,1% (32/39; 95% ДИ 67,3–91,0). По показателю «намерение лечиться» (intention-to-treat – ИТТ) в группе с рабепразолом 80 мг/сут эффективность эрадикации составила 89,1% (41/46; 95% ДИ 77,0–95,3), в группе со стандартной дозой рабепразола (40 мг/сут) – 74,4% (32/43; 95% ДИ 59,8–85,1). Статистически значимых различий в эффективности эрадикации между быстрыми, нормальными и промежуточными метаболиторами по *CYP2C19* не установлено (PP 93,5; 90,3 и 84,6%, соответственно;  $\chi^2=0,87$ ;  $p=0,65$ ). Уровень эрадикации в группе с генотипом *IL-1β* CC статистически не отличался от генотипов *IL-1β* CT и TT (PP 92,9; 85,7 и 94,7%, соответственно;  $\chi^2=1,34$ ;  $p=0,51$ ). Эффективность эрадикации у пациентов с генотипом *MDR1* TT была достоверно ниже, по сравнению с генотипом *MDR1* CC/CT (PP 76,2% против 96,3%;  $\chi^2=5,04$ ;  $p=0,025$ ; OR=8,13).

**Заключение.** Назначение 10-дневной модифицированной терапии с высокими дозами рабепразола позволяет достичь высокого уровня эрадикации у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. Предиктором неэффективности эрадикации является носительство генотипа *MDR1* TT.

**Ключевые слова:** *CYP2C19*, *MDR1*, *IL-1β*, генетический полиморфизм, антихеликобактерная терапия, эрадикация, *Helicobacter pylori*, фармакогенетика.

Для цитирования: Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма *CYP2C19*, *MDR1* и *IL-1β*. Терапевтический архив. 2019; 91(8): 34–40. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000380

## Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of *CYP2C19*, *MDR1* and *IL-1β*

N.V. Bakulina<sup>1</sup>, I.V. Maev<sup>2</sup>, I.V. Savilova<sup>1</sup>, I.G. Bakulin<sup>1</sup>, T.A. Il'chishina<sup>3</sup>, K.A. Zagorodnikova<sup>1</sup>, A.A. Murzina<sup>1</sup>, D.N. Andreev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>SM-clinic, Saint-Petersburg, Russia

**Aim.** To evaluate an association of genetic polymorphisms *CYP2C19*, *MDR1*, and *IL-1β* on the eradication rate by 10-day modified therapy in patients with *H. pylori*-associated diseases.

**Materials and methods.** In this study was conducted a prospective, randomized trial, included 89 patients with *H. pylori*-associated diseases. They were divided into 2 groups depending on therapy: clarithromycin 500 mg, b.i.d., amoxicillin 1000 mg, b.i.d., bismuth subcitrate 240 mg, b.i.d. rabeprazole 20 mg or 40 mg, b.i.d. for 10 days. All subjects underwent pharmacogenetic testing of *CYP2C19*, *MDR1*, and *IL-1β*.

**Results and discussion.** Per-protocol (PP) eradication rates in group with rabeprazole 40 mg were 97.6% (41/42; 95% CI 87.7–99.6), in group with rabeprazole 20 mg were 82.1% (32/39; 95% CI 67.3–91.0). Intention-to-treat analysis in group with rabeprazole 40 mg eradication rates were 89.1% (41/46; 95% CI 77.0–95.3), in group with standard dose rabeprazole – 74.4% (32/43; 95% CI 59.8–85.1). No significant differences in eradication rates between the groups of ultrarapid, rapid, normal and intermediate *CYP2C19* metabolizers (PP: 93.5%/90.3%/84.6% respectively;  $\chi^2=0.87$ ,  $p=0.65$ ). Eradication rates in group with *IL-1β* CC genotype there was no difference among the *IL-1β* CT and TT genotype groups (PP: 92.9%/85.7%/94.7% respectively;  $\chi^2=1.34$ ;  $p=0.51$ ). The cure rate among *MDR1* TT genotype was significantly lower than among subjects in the *MDR1* CC/CT genotype groups (PP: 76.2% vs 96.3%;  $\chi^2=5.04$ ;  $p=0.025$ ; OR=8.13).

**Conclusion.** Ten-day modified triple therapy with high dose rabeprazole significantly high eradication rates in patients with *H. pylori*-associated diseases. Independent factor for treatment failure is *MDR1* CC/CT genotype status.

**Keyword:** *CYP2C19*, *MDR1*, *IL-1β*, genetic polymorphism, antihelicobacter therapy, eradication, *Helicobacter pylori*, pharmacogenetic.

For citation: Bakulina N.V., Maev I.V., Savilova I.V., et al. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of *CYP2C19*, *MDR1* and *IL-1β*. Therapeutic Archive. 2019; 91 (8): 34–40. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000380

НМ – нормальные метаболизаторы  
 НЯ – нежелательные явления  
 ПМ – промежуточные метаболизаторы  
 ПЦР – полимеразная цепная реакция  
 УБ – ультрабыстрые метаболизаторы

ХГ – хронический гастрит  
 ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки  
 ЯБЖ – язвенная болезнь желудка  
 ОР – отношение шансов

## Введение

Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в России среди пациентов с симптомами диспепсии не превышает 50% [1]. Однако проблема хеликобактериоза остается актуальной, что обусловлено высокой частотой развития эрозий и язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), а также возможным развитием кишечной метаплазии и рака желудка [2].

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* в качестве терапии первой линии рекомендована стандартная тройная терапия с применением мер, повышающих эффективность эрадикации [3]. Продолжительность лечения увеличена до 14 дней, при условии, если в регионе не доказана эффективность 10-дневной терапии [4]. В нашем исследовании мы оценивали эффективность и безопасность 10-дневной модифицированной терапии с рабепразолом в стандартной и удвоенной дозе, кроме того в состав терапии добавлен висмута трикалия дицитрат (ВТД) для усиления эффекта антибиотиков.

Среди факторов, влияющих на эффективность эрадикации, рассматриваются полиморфизмы генов *CYP2C19*, *MDR1*, *IL-1 $\beta$*  [5, 6]. Полиморфизм гена *CYP2C19* проявляется в различной активности гидроксилазы в метаболизме ингибиторов протонной помпы (ИПП) [7]. Полиморфизм гена *MDR1* определяет экспрессию транспортного насоса Р-гликопротеина, осуществляющего выброс ИПП из цитозоля в межклеточное пространство [8]. *IL-1 $\beta$*  является мощным ингибитором соляной кислоты. Доказано, что наличие полиморфного варианта гена *IL-1 $\beta$*  (-511T>C)TT ассоциировано с гипохлоргидрией и может приводить к повышению эффективности эрадикации [9, 10].

**Цель** данной работы – оценить влияние генетического полиморфизма *CYP2C19*, *MDR1* и *IL-1 $\beta$*  на эффективность эрадикации 10-дневной модифицированной терапии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

### Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – академик РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Савилова Инна Викторовна – аспирант кафедр терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»; ORCID: 0000-0001-6463-6663

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Ильчишина Татьяна Алексеевна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог в «СМ-клиника»

Загородникова Ксения Александровна – к.м.н., доц. кафедр терапии и клинической фармакологии, и.о. зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Мурзина Алла Александровна – н.с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доц. кафедр внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

## Материалы и методы

Проспективное рандомизированное исследование проводилось в Городской больнице №26 (г. Санкт-Петербург). В исследование включено 89 пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями, из них 31 мужчина и 68 женщин, средний возраст – 41,7±15,1 года. В состав когорты вошли 30 (33,7%) пациентов с ЯБДПК, 1 (1,1%) пациент с ЯБЖ и 58 человек (65,2%) с хроническим гастритом (ХГ). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Все пациенты информированы о цели и методах исследования и дали согласие на участие в исследовании.

Верификация *H. pylori* проводилась двумя методами: быстрый уреазный тест (БУТ) – UFT 300 Quick Test, (Biohit HealthCare, Финляндия) и <sup>13</sup>C-уреазным дыхательным тестом на аппарате IRIS (Kibion/Wagner, Швеция/Германия).

В исследование не включались пациенты, ранее проходившие эрадикационную терапию, получавшие антибиотики в течение 90 дней, предшествующих исследованию, получавшие ИПП в течение 2 нед и/или препараты висмута в течение 4 нед до исследования, а также получавшие сопутствующую терапию ингибиторами или индукторами изоформ цитохрома *CYP2C19* и *CYP3A4*, беременные женщины.

Все пациенты рандомизированы в две группы в зависимости от получаемой терапии. В группу усиленной терапии вошли 46 пациентов, получавших в течение 10 дней схему терапии: рабепразол 40 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день. Группу сравнения составили 43 пациента, получавших схему терапии: рабепразол 20 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день, амоксициллин 1000 мг 2 раза в день, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Эффективность эрадикации оценивали на 6–8-й неделе после окончания терапии <sup>13</sup>C-уреазным дыхательным тестом и определением моноклональных антител в кале «*H. pylori* fecal antigen one step ASSAY» (Novamed Ltd, Израиль).

### Генотипирование

Для генетического тестирования у 79 пациентов (10 отказались) выполнен забор 5 мл венозной крови в вакуумные пробирки с ЭДТА. Образцы замороженной крови транспортировались в ЦНИЛ ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (г. Санкт-Петербург). Для выделения ДНК из лейкоцитов крови использовался набор реагентов «Проба-Рapid-Генетика» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Выделенную ДНК изучали на носительство однонуклеотидных полиморфизмов (SNP): *CYP2C19*\*2 (G681A, rs4244285), *CYP2C19*\*3 (G636A, rs4986893), *CYP2C19*\*17(C-806T, rs12248560), *MDR1* (C3435T, rs1045642) методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов «ФармакоГенетика Клопидогрел» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Определение полиморфизмов *IL1 $\beta$*  (T-511C, rs16944) осуществлялось

### Контактная информация:

Бакулина Наталья Валерьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»; тел.: +7(812)303-50-00 доб.1290; e-mail: nv\_bakulina@mail.ru

Таблица 1. Характеристики пациентов

Показатель	Обе группы		Группа усиленной терапии (n=46)		Группа сравнения (n=43)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Число пациентов	89	100,0	46	100,0	43	100,0	–
Пол:							
мужчины	31	34,8	15	32,6	16	37,2	0,97
женщины	68	76,4	31	67,4	37	62,8	
Возраст;							
средний возраст, годы	41,7±15,1		41,2±14,5		42,3±15,7		0,75
медиана возраста (мин.–макс.), годы	44 (18–65)		43(18–65)		48 (19–65)		
Диагноз:							
ЯБДПК	30	33,7	15	32,6	15	34,9	0,99
ЯБЖ	1	1,1	0	0,0	1	2,3	0,97
ХГ	58	65,7	31	67,4	27	62,8	0,82

Таблица 2. Эффективность эрадикации

Показатель	Обе группы	Группа усиленной терапии	Группа сравнения	p
		<b>ITT</b>		
Частота эрадикации, n (%)	73/89 (82,0)	41/46 (89,1)	32/43 (74,4)	0,126
95% ДИ	72,8–88,6	77,0–95,3	59,8–85,1	
		<b>PP</b>		
Частота эрадикации, n (%)	73/81 (90,1)	41/42 (97,6)	32/39 (82,1)	0,048*
95% ДИ	81,7–94,9	87,7–99,6	67,3–91,0	

методом ПЦР с последующей электрофоретической детекцией. Амплификацию проводили с использованием набора реагентов «SNP-ЭКСПРЕСС» (ООО НПФ «ЛИТЕХ», Россия) на детектирующем амплификаторе ДТЛайт 4S1 («ООО НПО ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с помощью программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Для анализа качественных характеристик использовали непараметрические методы  $p$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых выборок), расчет отношения шансов (ОР). Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались методом Уилсона. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ . Для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах проведен анализ соответствия равновесию Харди–Вайнберга с помощью online-калькулятора (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg>).

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**. Достоверных различий между группами не выявлено.

### Оценка эффективности эрадикационной терапии

В ходе исследования 89 пациентов рандомизированы на две группы в зависимости от получаемой терапии. В группу усиленной терапии вошло 46 пациентов, в группу сравнения – 43 пациента. Выбыли из-за развития нежелательных явлений (НЯ) 4 пациента (9%) в группе усиленной терапии и 3 (7%) в группе сравнения. В группе сравнения один пациент (2%) оказался потерян для наблюдения, прием хотя бы одной дозы препарата оценить было невозможно. Контроль эрадикации в группе усиленной терапии проведен у 42 пациентов, в группе сравнения – у 39 пациентов (**рис. 1**).

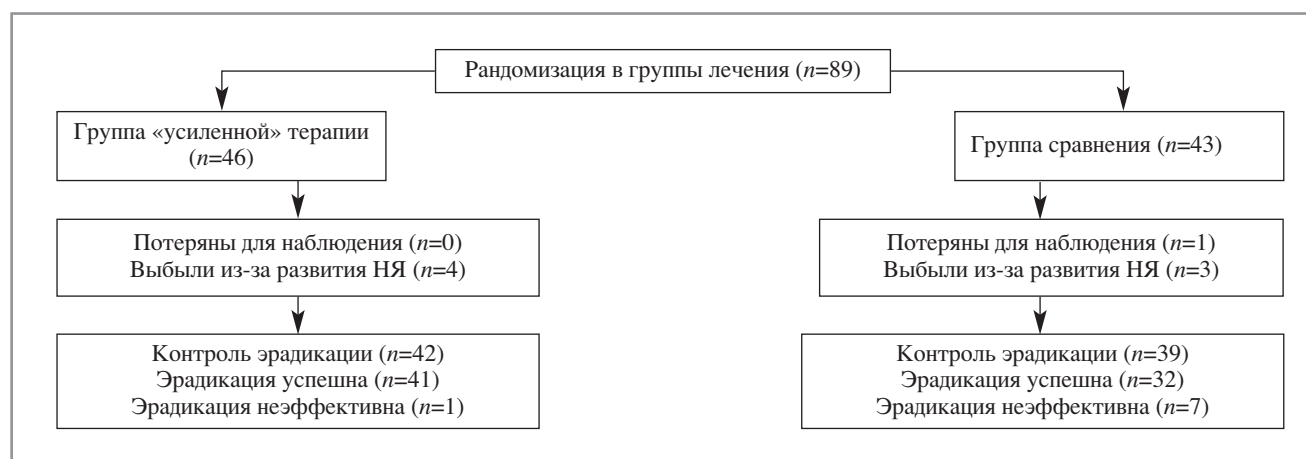


Рис. 1. Дизайн исследования.

**Таблица 3. Частота развития НЯ, абс. число (%)**

Показатель	Обе группы	Группа усиленной терапии	Группа сравнения
Потемнение каловых масс	73 (82,0)	39 (84,8)	34 (79,1)
Диарея	24 (27,0)	10 (21,7)	14 (32,6)
Абдоминальная боль	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,3)
Горечь во рту	20 (22,5)	11 (23,9)	9 (21,4)
Тошнота	19 (21,3)	8 (17,4)	11 (20,9)
Кожные высыпания	3 (3,4)	1 (2,2)	2 (4,7)
Любое НЯ	73 (82,0)	39 (84,8)	34 (81)
Прекратили прием препаратов из-за НЯ:	7 (7,9)	4 (8,7)	3 (7,0)
диарея	4 (4,5)	3 (7,5)	1 (2,3)
горечь во рту	3 (3,4)	1 (2,2)	2 (4,7)
тошнота	2 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,3)
Принято >90% препаратов	81 (91,0)	42 (91,3)	39 (90,7)
Принято препаратов в соответствии с рекомендациями	81 (91,0)	42 (91,3)	39 (90,7)

По ИТТ эффективность эрадикации в группе усиленной терапии составила 89,1% (95% ДИ 77,0–95,3), в группе сравнения – 74,4% (ИТТ; 95% ДИ 59,8–85,1). Достоверных различий в сравниваемых группах по эффективности эрадикации не выявлено (ИТТ;  $p=0,126$ ).

При анализе по протоколу (РР) в группе усиленной терапии эрадикация оказалась успешной у 41 пациента из 42 (97,6%; 95% ДИ 87,7–99,6), в группе сравнения – у 32 из 39 (82,1%; 95% ДИ 67,3–91,0; **табл. 2**).

Таким образом, усиленная терапия показала статистически достоверное преимущество перед группой сравнения (РР;  $p=0,048$ ; **табл. 2**).

**Нежелательные явления**

Побочные эффекты зарегистрированы у 73 (82,0%) пациентов. В основном преобладали потемнение каловых масс (82,0%) и диарея (27,0%). Не прошли полный курс лечения

из-за черного стула на фоне приема препаратов висмута 7 пациентов (4 пациента в группе усиленной терапии и 3 в группе сравнения). Количество НЯ оказалось сопоставимо между двумя группами (**табл. 3**).

Результаты генотипирования представлены в **табл. 4**. Распределение исследуемых генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга и частоте встречаемости в европейской популяции. Распределение полиморфизмов между группами статистически не различалось.

В соответствии с классификацией Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (СПС) пациенты распределены на 5 групп в зависимости от генотипа по *CYP2C19*: ультрабыстрые метаболизаторы (\*17/\*17) – 10,1%, быстрые (\*1/\*7) – 29,1%, нормальные (\*1/\*1) – 40,5%, промежуточные метаболизаторы (\*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*17, \*3/\*17) – 20,3%. Медленные метаболизаторы (\*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3) среди наших пациентов не встречались (**рис. 2**) [11].

При оценке влияния генетического полиморфизма *CYP2C19* на эффективность эрадикации ультрабыстрые метаболизаторы (УБ) и быстрые метаболизаторы (БМ) объединены в одну группу из-за схожей скорости метаболизма ИПП. Таким образом, все пациенты разделены на три группы: БМ, нормальные (НМ) и промежуточные (ПМ). При анализе полученных данных статистически значимых различий в эффективности эрадикации между УБ/БМ, НМ и ПМ не установлено (РР: 93,5; 90,3 и 84,6%, соответственно;  $\chi^2=0,87$ ;  $p=0,65$ ; **табл. 5**).

При анализе эффективности эрадикации в зависимости от различных полиморфизмов гена *IL-1β* значимых различий в частоте эрадикации не выявлено (**табл. 6**). Частота эрадикации в группе с генотипом *IL-1β* СС (нормальная секреция НСІ) статистически не отличалась от таковой при генотипах СТ и ТТ, ассоциированных, как известно, с низкой секрецией НСІ (РР: 92,9; 85,7 и 94,7%, соответственно;  $\chi^2=1,34$ ;  $p=0,51$ ).

Анализ продемонстрировал низкий уровень эрадикации у пациентов с генотипом *MDR1* ТТ – 76,2% (16/21), по сравнению с генотипом *MDR1* СС/СТ – 96,3% (52/54; РР:  $\chi^2=5,04$ ;  $p=0,025$ ; OR=8,13). По показателю ИТТ в группе сравнения получены сходные результаты: эффективность эрадикации с генотипом *MDR1* ТТ – 69,6% (16/23), что

**Таблица 4. Результаты генотипирования пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями**

Полиморфизм	Генотип	Частота генотипа (n=79)		Частота аллелей	Равновесие Харди–Вайнберга	p
		абс.	%			
<i>CYP2C19</i> *2 (681G>A) rs 4244285	GG	65	82,3	G/A: 0,91/0,09	0,75	0,647
	GA	14	17,7			
	AA	0	0,0			
<i>CYP2C19</i> *3 (636 G>A) rs 4986893/ rs 57081121	GG	77	97,5	G/A: 0,99/0,01	0,01	0,811
	GA	2	2,5			
	AA	0	0,0			
<i>CYP2C19</i> *17 (-806C>T) rs 12248560	CC	43	54,4	C/T: 0,72/0,28	1,10	0,774
	CT	28	35,4			
	TT	8	10,1			
<i>MDR1</i> (3435C>T) rs 1045642	CC	20	25,3	C/T: 0,48/0,52	0,60	0,632
	CT	36	45,6			
	TT	23	29,1			
<i>IL-1β</i> (-511T>C) rs16944	TT	30	38,0	T/C: 0,58/0,44	0,27	0,157
	CT	28	35,4			
	CC	21	26,6			

Таблица 5. Эффективность эрадикации в зависимости от фенотипа *CYP2C19*

Показатель	Эффективная эрадикация, абс. число (%)			p	$\chi^2$
	УБ +БМ	НМ	ПМ		
ITT	29/31 (93,5)	28/32 (87,5)	11/16 (68,8)	0,06	5,51,2
95% ДИ	79,3–98,2	71,9–95,0	44,4–85,8		
PP	29/31 (93,5)	28/31 (90,3)	11/13 (84,6)	0,65	0,87,2
95% ДИ	79,3–98,2	75,1–96,7	57,7–95,7		

Таблица 6. Эффективность эрадикации в зависимости от генотипа *IL-1 $\beta$* 

Показатель	Эффективная эрадикация, абс. число (%)			p	$\chi^2$
	СС	СТ	ТТ		
ITT	26/30 (86,7)	24/28 (85,7)	18/21 (85,7)	0,99	0,01,2
95% ДИ	70,3–94,7	68,5–94,3	65,4–95,0		
PP	26/28 (92,9)	24/28 (85,7)	18/19 (94,7%)	0,51	1,34,2
95% ДИ	77,4–98,0	68,5–94,3	75,4–99,1		

Таблица 7. Эффективность эрадикации в зависимости от генотипа *MDR1*

Показатель	Эффективная эрадикация, абс. число (%)		p	$\chi^2$	OR
	СС/СТ	ТТ			
ITT	52/56 (92,9)	16/23 (69,6)	0,018*	5,56	5,69
95% ДИ	83,0–97,2	49,1–84,4			
PP	52/54 (96,3)	16/21 (76,2)	0,025*	5,04	8,13
95% ДИ	87,5–99,0	54,9–89,4			

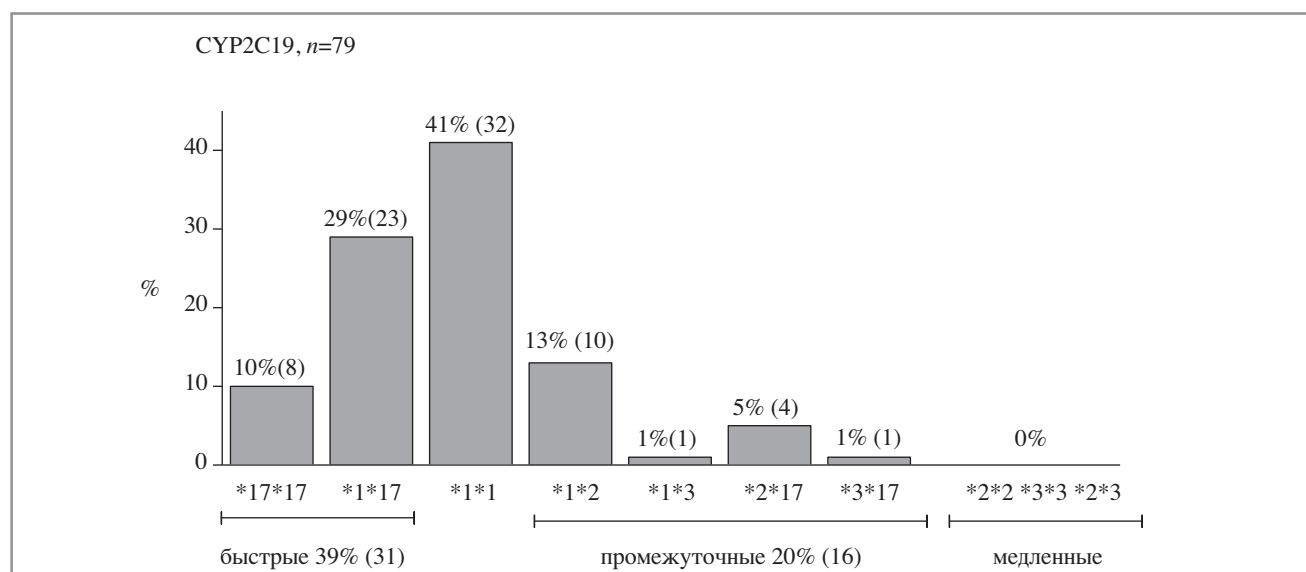
достоверно ниже по сравнению с генотипом *MDR1* СС/СТ – 92,9% (52/56;  $\chi^2=5,56$ ;  $p=0,018$ ; OR=5,69; табл. 7).

## Обсуждение

Основная цель нашего исследования – оценить влияние генетического полиморфизма ряда генов (*CYP2C19*, *MDR1* и *IL-1 $\beta$* ) на эффективность эрадикации 10-дневной модифицированной терапии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями для выбора указанных генов в качестве предиктора эффективной эрадикационной терапии.

Анализ эффективности лечения показал, что частота эрадикации у пациентов, получавших 10-дневную модифи-

цированную терапию с высокими дозами рабепразола, оказалась статистически выше, чем в группе сравнения. Назначение 10-дневной модифицированной терапии с высокими дозами рабепразола позволяет достичь высокой частоты эрадикации у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями (PP 97,6%; 95% ДИ 87,7–99,6). При анализе результатов исследования обращает на себя внимание, что эффективность терапии не зависела от генетического полиморфизма *CYP2C19*, что связано с использованием в схемах эрадикации в качестве ИПП только рабепразола, который, как известно, единственный из ИПП метаболизируется преимущественно неэнзиматическим путем с образованием тиоэфира (сульфида). Выбор в пользу

Рис. 2. Распределение полиморфизмов по *CYP2C19* среди пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями.

рабепразола сделан после проведения генетического тестирования обследуемых пациентов и отсутствия в выборке медленных метаболиторов.

Интересным представлялось оценить эффективность эрадикации в зависимости от *IL-1β*. Исход лечения в нашем исследовании не зависел от полиморфизма гена *IL-1β*. Возможно, отсутствие влияния *IL-1β* на эффективность эрадикации обусловлено выбором ИПП, и рабепразол, включенный в схему эрадикации, позволяет преодолеть влияние полиморфизма гена *IL-1β*. Имеются результаты китайского исследования, в котором также показано, что эффективность схем эрадикации с рабепразолом не зависела от полиморфизма гена *IL-1β* [12]. С другой стороны, в российском исследовании (И.В. Маев и соавт.) показано, что при наличии генотипа ТТ полиморфизма гена *IL-1β-511* эффективность достоверно выше, чем при других генотипах (СТ, СС) (78% против 64,2%;  $\chi^2=4,945$ ;  $p=0,026$ ) [9].

При оценке *MDR1* как еще одного возможного предиктора эффективности эрадикации нами получены данные о том, что у пациентов с генотипом *MDR1* ТТ частота эрадикации оказалась ниже по сравнению с генотипом *MDR1* СС и СТ (РР;  $\chi^2=5,63$ ;  $p=0,018$ ; OR=16,43). Считается, что генотип *MDR1* 3435 ТТ ассоциирован с более низким уровнем экспрессии Р-гликопротеина на апикальной мембране энтероцитов и более высоким уровнем всасывания субстратов в системный кровоток, а значит – более высоким уровнем эрадикации.

Необходимо указать, что работы, посвященные влиянию генетического полиморфизма *MDR1* на эффективность эрадикации, немногочисленны и противоречивы. Так, в работе 2010 г. не подтвердилось влияние полиморфизма гена *MDR1* на эрадикацию *H. pylori* у польских пациентов, принимав-

ших пантопразол, амоксициллин и метронидазол [13]. Сходные результаты получены в другом исследовании, где изучалось влияние полиморфизма *MDR1* и *CYP2C19* на метаболизм пантопразола [14]. Выявлено, что генетический полиморфизм *MDR1* не влияет на концентрацию пантопразола в плазме. Однако в исследовании Т. Furuta и соавт. выявлен более низкий уровень эрадикации у пациентов с генотипом *MDR1* 3435 ТТ [8]. Объясняется данный факт возможным влиянием на экспрессию Р-гликопротеина параллельных SNP в других локусах гена *MDR1*.

Таким образом, оценка генетических полиморфизмов *CYP2C19*, *MDR1* и *IL-1β* может играть роль в предикции эффективности эрадикации и построении тактики персонализированной медицины [15]. Данные результаты приобретают особую актуальность в свете низкой эффективности классической тройной терапии в нашей стране, что отмечено в ряде исследований [16–20].

## Заключение

Среди генов – кандидатов (*CYP2C19*, *MDR1* и *IL-1β*) в предикторы неэффективности эрадикации 10-дневной модифицированной терапии с высокими дозами рабепразола таковым можно считать генотип *MDR1* ТТ.

Назначение 10-дневной модифицированной терапии с высокими дозами рабепразола (80 мг/сут) позволяет достичь высокой частоты эрадикации (РР 97,6%; 95% ДИ 87,7–99,6) у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями по причине отсутствия зависимости рабепразола от генетического полиморфизма *CYP2C19*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Захарова Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов гастроэнтерологического профиля в Санкт-Петербурге. *Фарматека. Гастроэнтерология/Гепатология*. 2016;(5-16):33-9 [Zakharova NV, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastroenterological patients in Saint-Petersburg. *Farmateka. Gastroenterologiya/Gepatologiya*. 2016;(5-16):33-9 (In Russ.)].
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Гречушников В.Б., Корovina Т.И. Клиническое значение инфекции Helicobacter pylori. *Клиническая медицина*. 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Grechushnikov VB, Korovina TI. Clinical significance of Helicobacter pylori infection. *Klinicheskaya Meditsina (Moscow)*. 2013;91(8):4-12 (In Russ.)].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Baranskaya YeK, Abdulkhakov RA, Alekseyeva OP, Alekseyenko SA, Dekhnich NN, Kozlov RS, Klyaritskaya IL, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Osipenko MF, Simanenkov VI, Tkachev AV, Khlynov IB, Tsukanov VV. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2018;28(1):55-70 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Захарова Н.В., Бакулин И.Г., Симаненков В.И., Маслыгина А.А. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского / Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori. *Фарматека*. 2016;(S5):8-26 [Zakharova NV, Bakulin IG, Simanenkov VI, Maslygina AA. Review of the Maastricht V/Florence consensus recommendations on the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. *Farmateka*. 2016;(S5):8-26 (In Russ.)].
- Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-Helicobacter pylori therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 0.17116/terarkh20178985-12
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30:134-40. doi: 10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции Helicobacter pylori: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryaviy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for Helicobacter pylori infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
- Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, et al. 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: MDR1 C3435T polymorphism in H. pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(5):693-703. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03408.x
- 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 [Maev IV, Momynaliev KT, Govorun VM, Kucheryaviy YuA, Oganessian TS, Selezneva OV. Efficacy of Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer in relation to *IL-1β-511* gene polymorphism. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii*. 2008;(6):26-32 (In Russ.)].

10. Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, et al. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology*. 2002;123(1):92-105.
11. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: From Bench to Byte – An Update of Guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34
12. Zhang L, Mei Q, Li QS, Hu YM, Xu JM. The effect of cytochrome P2C19 and interleukin-1 polymorphisms on H. pylori eradication rate of 1-week triple therapy with omeprazole or rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin in Chinese people: CYP2C19 and IL-1 genotypes in H. pylori cure rate. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(6):713-22. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01140.x
13. Gawrońska-Szklarz B, Siuda A, Kurzawski M, Bielicki D, Marlicz W, Drożdżik M. Effects of CYP2C19, MDR1, and interleukin 1-B gene variants on the eradication rate of Helicobacter pylori infection by triple therapy with pantoprazole, amoxicillin, and metronidazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(7):681-7. doi: 10.1007/s00228-010-0818-1
14. Karaca RO, Kalkisim S, Altinbas A, et al. Effects of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes and MDR1 Transporter on Pantoprazole Metabolism and Helicobacter pylori Eradication. *Bas Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(2):199-206. doi: 10.1111/bcpt.12667
15. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter pylori infection in modern clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
16. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Dicheva DT, Partsvania-Vinogradova EV. The efficiency and safety of anti-Helicobacter pylori therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive*. 2016;88(4):75-81 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688475-81
17. Бордин Д.С., Янова О.Б., Абдулхаков Р.А., Цуканов В.В., Ливзан М.А., Бурков С.Г., Захарова Н.В., Плотникова Е.Ю., Осипенко М.Ф., Тарасова Л.В., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Бутов М.А., Саблин О.А., Колбасников С.В., Войнован И.Н., Абдулхаков С.Р., Васютин А.В., Лялюкова Е.А., Голубев Н.Н. и др. Европейский регистр Helicobacter pylori (протокол Нр-EuReg): первые результаты российских центров. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):33-8 [Bordin DS, Yanova OB, Abdulkhakov RA, Tsukanov VV, Livzan MA, Burkov SG, Zakharova NV, Plotnikova EYu, Osipenko MF, Tarasova LV, Maev IV, Kucheryavyy YuA, Butov MA, Sablin OA, Kolbasnikov SV, Voinovan IN, Abdulkhakov SR, Vasyutin AV, Lyalyukova EA, Golubev NN, Savilova IV, Grigoryeva LV, Kononova AG, O'Morain C, Ramas M, Mcnicholl AG, Gisbert JP. European Registry on the management of Helicobacter pylori infection (Нр-EuReg protocol): The first results of Russian centers. *Therapeutic Archive*. 2016;88(2):33-8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688233-38
18. Самсонов А.А., Гречушников В.Б., Андреев Д.Н., Юрнев Г.Л., Корovina Т.И., Лежнева Ю.А., Маев И.В. Оценка фармакоэкономических показателей лечения пациентов с заболеваниями, ассоциированными с Helicobacter pylori. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):57-61 [Samsonov AA, Grechushnikov VB, Andreev DN, Iurenev GL, Korovina TI, Lezhneva YuA, Maev IV. Pharmacoeconomic evaluation of treatment in patients with Helicobacter pylori-associated diseases. *Therapeutic Archive*. 2014;86(8):56-61 (In Russ.)].
19. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Самсонов А.А., Парцвания-Виноградова Е.В. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, Samsonov AA, Partsvania-Vinogradova EV. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of Helicobacter pylori infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):27-32 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890827-32
20. Юрнев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):33-9 [Yurenev GL, Partsvania-Vinogradova EV, Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Evaluation of the efficacy and safety of the hybrid scheme for eradication therapy of Helicobacter pylori infection. *Therapeutic Archive*. 2018;90(8):33-9 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890833-39

Поступила 22.05.2019