

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Денисенко Наталья Павловна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНЬЮ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО
ТЕСТИРОВАНИЯ**

14.01.04 - Внутренние болезни

14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Сизова Ж.М.
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор Сычев Д.А.

Москва 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Распространенность язвенной болезни в России.....	15
1.2 Метаболизм ИПП и генетические полиморфизмы CYP2C19	15
1.3 Генотипирование пациентов по CYP2C19	20
1.4 Фенотипирование пациентов по CYP2C19	23
1.5 Преимущества применения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 у пациентов, принимающих ИПП.....	27
1.6 Генотипирование пациентов по ABCB1.....	31
1.7 Мета-анализы, изучающие влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность эрадикации <i>H.pylori</i>	35
1.8 Распространенность полиморфизмов CYP2C19 в мировой популяции	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1 Характеристика пациентов, включенных в клиническую часть.....	41
2.2 Характеристика исследований, включенных в мета-анализ	53
2.3 Характеристика пациентов, включенных в популяционную часть	57
2.4 Определение полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1.....	57
2.5 Фенотипирование CYP2C19 в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией	63
2.6 Статистическая обработка результатов	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	68
3.1 Результаты генотипирования пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки по CYP2C19 и ABCB1.....	68
3.2 Оценка взаимосвязи между фенотипированием и генотипированием CYP2C19 у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.....	72
3.3 Оценка взаимосвязи между клиническими особенностями течения язвенной болезни у пациентов и их генотипом по CYP2C19.....	80

3.4 Оценка взаимосвязи между клиническими особенностями течения язвенной болезни у пациентов и их генотипом по ABCB1	91
3.5 Оценка качества жизни по опроснику тяжести гастроэнтерологических симптомов GSRS у пациентов с язвенной болезнью до и после лечения.....	92
3.6 Мета-анализ эффективности эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов-славян с язвенной болезнью в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C19.....	99
3.7 Популяционное исследование распространенности полиморфизмов CYP2C19 среди российских пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является широко распространенным заболеванием, для которого характерны обострения, снижающие качество жизни пациентов, а возможные осложнения требуют госпитализации, нередко хирургического или эндоскопического вмешательства и являются угрожающими для жизни. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки обнаруживается у 1 миллиона 276 тысяч жителей Российской Федерации (по данным Департамента мониторинга, анализа, и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения РФ и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», [Александрова Г.А. и др., 2016]).

В последние годы отмечается снижение частоты госпитализаций пациентов с неосложненной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, при этом увеличивается количество пациентов, которых госпитализируют с осложненными формами язвенной болезни [Ивашкин В.Т. и др., 2016]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) признаны основными препаратами для лечения язвенной болезни, в том числе ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Эффективность лечения зависит от ряда факторов, из которых немаловажное значение имеют индивидуальные особенности пациентов, которые заключаются в генетически обусловленной активности ферментов биотрансформации и белков-переносчиков, участвующих в процессе транспорта ингибиторов протонной помпы [Сычев Д.А., 2011; Кукес В.Г. и др., 2015]. Полиморфизмы генов системы цитохрома Р-450 и гликопротеина Р обуславливают высокую вариабельность фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов протонной помпы у пациентов-носителей данных полиморфизмов. При применении ингибиторов протонной помпы в стандартной дозе у носителей отдельных генетических

полиморфизмов возможен неудовлетворительный ответ на терапию, что было показано в многочисленных исследованиях [Shirai N., 2001; Furuta T. et al., Clin.Pharmacol.Ther, 2001; Кучерявый Ю.А., 2009]. Тем не менее, в литературе существуют противоречивые результаты исследований и мета-анализов, которые говорят об отсутствии связи между фармакогенетическими особенностями пациентов и ответом на терапию ингибиторами протонной помпы, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Открытым остается вопрос о роли фармакогенетических маркеров (CYP2C19, ABCB1) в прогнозировании особенностей клинического течения язвенной болезни, а также использовании других фармакогенетических маркеров для прогнозирования эффективности терапии ингибиторами протонной помпы. В связи с этим, изучение взаимосвязи результатов фенотипирования с генотипами по CYP2C19, исследование связи клинических особенностей пациентов с генотипами по CYP2C19 и ABCB1, проведение мета-анализа исследований, изучавших связь генетических полиморфизмов цитохрома Р-450 и эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*, а также изучение распространенности генетических полиморфизмов цитохрома Р-450 2C19 представляет актуальность данной работы.

Степень разработанности проблемы

Имеющиеся в литературе данные о связи фармакогенетических особенностей пациентов и ответа на ИПП представляют в основном отдельные ретроспективные исследования, результаты которых противоречивы. Многие исследователи показали значимость полиморфизмов CYP2C19 и ABCB1 в фармакокинетике и фармакодинамике ИПП, а также в эффективности эрадикационной терапии [Furuta T. et al., Clin Pharmacol Ther, 2007; Padol S. et al., 2006]. Тем не менее, в ряде других работ, в том числе мета-анализах, таких связей не было установлено [McNicholl A.G. et al., 2012]. Несмотря на то, что в рекомендациях Маастрихт V приводится утверждение о том, что ответ на ИПП в значительной мере обусловлен полиморфизмами CYP2C19 и ABCB1, в данных рекомендациях, наряду с другими российскими и зарубежными рекомендациями,

не содержится указаний о необходимости внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику [Malfertheiner P. et al., 2017]. Требуются крупные проспективные исследования с участием пациентов различных расовых и этнических групп, которые помогут решить вопрос о влиянии фармакогенетических особенностей пациентов с язвенной болезнью на эффективность терапии ИПП и тактике по коррекции терапии (в отношении дозы или смены препарата внутри группы) в зависимости от обнаруженных полиморфизмов, а также других особенностей пациентов. Возможно, в будущем будет накоплено достаточно доказательств для разработки комплексных алгоритмов, основанных на различных маркерах (генетических, метаболомных, протеомных, транскриптомных и др.), клинических и демографических особенностях пациентов, учитывающие сопутствующую терапию, которые позволят персонализировать терапию ИПП и таким образом повысить её эффективность и безопасность.

В отношении распространенности отдельных полиморфизмов CYP2C19 и имеются данные о частоте встречаемости CYP2C19*2, CYP2C19*3 для большинства регионов мира, в то время как аллельный вариант CYP2C19*17 изучен менее широко в связи с тем, что его клиническое значение было установлено сравнительно недавно, в 2006 году [Sim S. et al., 2006].

Значение генетических полиморфизмов для фармакокинетики и фармакодинамики ИПП отражено в инструкциях к медицинскому применению Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), в которых содержится информация по полиморфизму гена CYP2C19 в разделах «Межлекарственные взаимодействия» и «Клиническая фармакология» – для омепразола, эзомепразола, лансопразола, а также в раздел «Клиническая фармакология» – для пантопразола и рабепразола.

Рекомендации, которые транслируют результаты фармакогенетического тестирования в конкретные алгоритмы по коррекции терапии ИПП, были разработаны Голландской рабочей группой по фармакогенетике Королевской Голландской ассоциации клинических фармацевтов (Dutch Pharmacogenetics

Working Group Guideline of the Royal Dutch Pharmacists Association) [Swen J.J. et al., 2011]. Алгоритмы, которые содержатся в данных рекомендациях, требуют проверки в крупных проспективных исследованиях.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является оценка значения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 и ABCB1 для прогнозирования эффективности терапии ингибиторами протонной помпы у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Задачи исследования

1. оценить состояние процесса биотрансформации омепразола по отношению концентрации метаболита 5-гидроксиомепразола к концентрации омепразола в моче у носителей различных генотипов по аллельным вариантам CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки;
2. сопоставить клинические особенности течения язвенной болезни с генотипами пациентов по аллельным вариантам CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 на фоне терапии омепразолом;
3. сопоставить клинические особенности течения язвенной болезни с генотипами пациентов по аллельному варианту C3435T ABCB1 на фоне терапии омепразолом;
4. сравнить качество жизни пациентов с язвенной болезнью до и после лечения омепразолом, а также сопоставить качество жизни пациентов с их генотипами по аллельным вариантам CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 и C3435T ABCB1;
5. провести мета-анализ исследований, проводившихся на популяции славян и изучавших влияние генотипа по CYP2C19 на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* (H. pylori) при использовании стандартной тройной терапии на основе ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки;
6. изучить частоты аллельных вариантов и генотипов по полиморфизмам

CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, проживающих в Московском регионе.

Научная новизна

В результате проведенных исследований получены новые сведения о роли генетических особенностей пациентов с язвенной болезнью в фармакологическом ответе на терапию ингибиторами протонной помпы.

1. Изучена связь генотипа по CYP2C19 с фенотипом по методике, основанной на определении омепразола и его метаболита 5-гидроксиомепразола в моче, у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. Исследована связь клинических особенностей течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (локализация язвы, наличие обострений и осложнений язвенной болезни в анамнезе) с генотипами пациентов по CYP2C19.

3. Оценена связь клинических особенностей течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (локализация язвы, наличие обострений и осложнений язвенной болезни в анамнезе) с генотипами пациентов по ABCB1.

4. Изучена связь качества жизни пациентов до и после лечения омепразолом с генотипами по CYP2C19 и ABCB1 пациентов с язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

5. Проведен мета-анализ исследований, изучавших влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ингибиторов протонной помпы у пациентов-славян с язвенной болезнью.

6. Получены данные о частоте аллельного варианта CYP2C19*17 среди пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки Московского региона России на крупной выборке.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в результате исследования данные о связи клинических показателей пациентов с полиморфизмами CYP2C19 и ABCB1, а также о частоте полиморфизмов гена CYP2C19 позволят прогнозировать ответ на ингибиторы протонной помпы и таким образом повысить эффективность антисекреторной и эрадикационной терапии больных язвенной болезнью желудка и

двенадцатиперстной кишки. Методика фенотипирования CYP2C19 по омепразолу и его метаболиту 5-гидроксиомепразолу в моче, впервые апробированная в данном исследовании, может найти применение в клинической практике и научных исследованиях. Результаты мета-анализа исследований, изучавших влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ингибиторов протонной помпы у пациентов-славян с язвенной болезнью, позволят определить значение фармакогенетического тестирования у пациентов-славян и возможности экстраполяции результатов крупных мета-анализов на данную этноязыковую общность. Обнаруженная на крупной выборке распространенность аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди пациентов Московского региона России может быть сопоставлена с данными по другим странам и регионам мира, населенным европеоидами, что внесет вклад в популяционные фармакогенетические исследования.

Данные о распространенности генотипов по CYP2C19 в Московском регионе, результаты мета-анализа исследований по влиянию полиморфизмов CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии у пациентов-славян с язвенной болезнью, а также исследование взаимосвязи клинических и фармакогенетических особенностей пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки могут быть использованы в виде практических рекомендаций для практикующих врачей терапевтов, гастроэнтерологов и клинических фармакологов для оптимизации терапии ингибиторами протонной помпы.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.04 «Внутренние болезни» и пунктам 2 и 5 областей исследования данной специальности – «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований» и «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или

обострения заболеваний внутренних органов», а также формуле специальности 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» и пунктам 12 и 18 областей исследования данной специальности – «Проведение метаанализа и систематического анализа» и «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)».

Методология и методы исследования

Теоретической базой исследования являлись результаты ранее опубликованных работ, изучавших роль генетических особенностей пациентов в фармакокинетике и фармакодинамике ингибиторов протонной помпы и связи их с эффективностью антисекреторной и эрадикационной терапии. Необходимость использования дополнительных биомаркеров, в том числе фенотипирования изоферментов системы цитохрома P450, а также клинических данных пациентов, наряду с фармакогенетическими маркерами, стало основанием для клинической части, в которой проводился поиск ассоциаций между клиническими особенностями пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, результатами фенотипирования CYP2C19 и генотипирования по CYP2C19 и ABCB1. В связи с неоднозначными, противоречащими результатами отдельных исследований, изучавших влияние генетических особенностей пациентов на эффективность эрадикационных схем на основе ингибиторов протонной помпы, нами был проведен мета-анализ подобных исследований на популяции славян. В исследованиях было установлено неравномерное распределение генетических полиморфизмов в различных популяциях, что послужило основой изучения частоты аллельных вариантов и генотипов среди российских пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Методологической базой являлись комплексное использование и клинико-инструментальных (данные медицинской документации, эндоскопических, лабораторно-диагностических методов обследования), фармакогенетических

(данные генотипирования по CYP2C19, ABCB1) и фармакокинетических (данные фенотипирования по CYP2C19) методов.

Методы, которые были использованы в работе: метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (фармакогенетическое тестирование по CYP2C19, ABCB1), высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией для определения концентраций омепразола и 5-гидроксиомепразола в моче (фенотипирование CYP2C19 по метаболическому отношению 5-гидроксиомепразол/омепразол), клинические, лабораторные и инструментальные методы (для клинической оценки состояния пациентов), мета-анализ исследований, ретроспективный анализ заключений фармакогенетического тестирования.

Предметом исследования является проблема прогнозирования эффективности ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также распространенность полиморфизмов гена CYP2C19, обуславливающих недостаточную эффективность стандартных доз ИПП.

Объект исследования: 68 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, проходивших лечение в поликлиниках и стационарах г. Москвы; 622 пациента из 4 оригинальных исследований для включения в мета-анализ, проведенных на популяции славян с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, изучавших влияние генотипа по CYP2C19 на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании стандартной тройной терапии с ИПП; 971 заключение по направлениям на фармакогенетическое тестирование пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки Московского региона.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ИПО Первого МГМУ им. Сеченова (Сеченовский Университет) и кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская

академия непрерывного профессионального образования» для обучения ординаторов, а также врачей терапевтов и клинических фармакологов, проходящих циклы повышения квалификации.

Основные положения, выносимые на защиту по результатам исследования

1. Установлена связь между генотипом по CYP2C19 и метаболическим отношением 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол. Методику определения метаболического отношения по омепразолу в моче при дальнейшем усовершенствовании можно рассматривать как перспективный метод фенотипирования CYP2C19.

2. Показано отсутствие связи между клиническими данными пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (локализацией язвы, наличием осложнений язвенной болезни, обострений язвенной болезни в анамнезе) и генотипами по CYP2C19 и ABCB1.

3. Получены достоверные различия в баллах по диарейному, диспептическому и рефлюксному синдромам по опроснику GSRS, оценивающему качество жизни у гастроэнтерологических пациентов, у пациентов с язвенной болезнью до и через 1,5 месяца после начала лечения без учета носительства генетических полиморфизмов по CYP2C19 и ABCB1. Выявлено отсутствие связи между общим баллом по опроснику GSRS, оценивающему качество жизни у гастроэнтерологических пациентов, до лечения и через 1,5 месяца после начала лечения и генотипами по CYP2C19 и ABCB1 пациентов с язвенной болезнью.

4. В результате проведенного мета-анализа выявлено, что нормальные метаболизаторы по CYP2C19 имеют вдвое меньше шансов на успешную эрадикацию *H. pylori* по сравнению с объединенной группой промежуточных и медленных метаболизаторов по CYP2C19. Достоверно более высокие шансы (в 5,5 раз) на эффективную эрадикационную терапию получены у медленных метаболизаторов по сравнению с объединенной группой нормальных и промежуточных метаболизаторов по CYP2C19.

5. Установлена высокая распространенность быстрых метаболизаторов по CYP2C19 в российской популяции пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки что свидетельствует об актуальности внедрения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для персонализации терапии ингибиторами протонной помпы.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен библиографический поиск и анализ литературных источников по теме исследования, сбор и анализ клинического материала, статистическая обработка, анализ и обобщение результатов. Автором подготовлены текст диссертационной работы, а также публикации по основным результатам работы.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационной работы получены на достаточных по размеру выборках, с применением сертифицированного оборудования для проведения генотипирования и фенотипирования, а также адекватных методов статистической обработки данных. Методы исследования выбраны в соответствии с поставленными целями и задачами. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации основаны на результатах исследования, достоверность которых подтверждена актом проверки первичного материала (от 26.07.2017).

Результаты диссертационного исследования были доложены в виде устного доклада на VI научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» (22-23 апреля 2015 года, Москва), XII научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (18-19 мая 2016 года, Московская область, пос. Светлые горы), VI Международном Интернет Конгрессе специалистов по внутренним болезням Internist (14-17 февраля 2017 года, Москва), XXIV Российском Национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (10-13 апреля 2017 года, Москва), IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017» (18-20 апреля 2017

года, Москва), XIII Конгрессе Европейской ассоциации по клинической фармакологии и терапии (The 13th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics) (24-27 июня 2017 года, Прага, Чешская республика).

Результаты работы были обсуждены на совместном заседании кафедр медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 8 от 08.09.2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 2 статьи в зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, семи пунктов результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Работа изложена на 135 страницах печатного текста, содержит 47 таблиц, 12 рисунков. Список литературы включает 97 источников, из них 20 отечественных, 73 зарубежных и 4 ссылки на электронные ресурсы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность язвенной болезни в России

Язвенная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта и встречается в России с частотой 872 случая на 100 тысяч населения [Александрова Г.А. и др., 2016]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются основной группой препаратов для лечения пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. ИПП способны поддерживать рН в желудке выше 3 около 18 часов в сутки, что, по данным мета-анализа, приводит к рубцеванию язв [Burget D. W. et al., 1990]. Тем не менее, при курсовом назначении ИПП у 70% больных происходит рецидив заболевания в течение года после рубцевания язвы, в связи с чем рекомендовано проводить эрадикацию *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), что снижает частоту последующих рецидивов до 4-5% [Ивашкин В. Т. и др., 2016].

В современной гастроэнтерологии стоит проблема недостаточной эффективности эрадикационной и антисекреторной терапии пациентов с язвенной болезнью. Одной из причин данной проблемы является индивидуальная для каждого пациента скорость биотрансформации ингибиторов протонной помпы, обусловленная генетически.

1.2 Метаболизм ИПП и генетические полиморфизмы CYP2C19

Ингибиторы протонной помпы по структуре являются производными бензимидазола и различаются между собой радикалами на пиридиновом и бензимидазольных кольцах. В кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток желудка происходит протонирование ИПП с образованием сульфенамидов, которые необратимо связывают H^+K^+ -АТФазу. Восстановление секреции соляной кислоты возможно лишь путем синтеза протонных помп *de novo*. Метаболизм ИПП происходит в печени преимущественно под действием ферментов системы цитохрома P 450.

На сегодняшний день известно, что более 60% препаратов метаболизируются посредством изоферментов цитохрома P-450 3A4 и 2C19, в том числе ингибиторы протонной помпы. CYP2C19 доминирует в метаболизме омепразола и эзомепразола. Есть данные о том, что пантопразол и лансопразол примерно в равной степени метаболизируются CYP2C19 и CYP3A4. Что касается рабепразола, то его метаболизм осуществляется преимущественно путем неферментативного окисления, что объясняет его меньшую зависимость от генетического полиморфизма CYP2C19 [Shirai N. et al., 2001]. Пантопразол в меньшей степени по сравнению с другими ИПП ингибирует CYP2C19, поэтому есть данные, что для пантопразола менее характерны межлекарственные взаимодействия на уровне CYP2C19 [Simon W.A. et al., 1991].

Таким образом, CYP2C19 является главным изоферментом биотрансформации большинства ингибиторов протонной помпы.

Установлено, что генетический полиморфизм CYP2C19 может влиять на эффективность лечения пациентов, принимающих ИПП [Furuta T. et al., 2004; Chaudhry A.S. et al., 2008]. На сегодняшний день известно более 30 аллельных вариантов CYP2C19, клиническое значение, тем не менее, доказано для CYP2C19*2, CYP2C19*3 и CYP2C19*17 полиморфизмов [The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database (<http://www.cypalleles.ki.se/>)].

Согласно классификации Голландской рабочей группы по фармакогенетике Королевской Голландской ассоциации клинических фармацевтов (Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline of the Royal Dutch Pharmacists Association) пациенты могут быть отнесены к «нормальным», «медленным», «промежуточным» и «быстрым» метаболизаторов в зависимости от скорости биотрансформации ИПП [Swen J.J. et al., 2011]. Пациенты с генотипом CYP2C19*1/*1 - распространенные или «нормальные» метаболизаторы, не несут однонуклеотидных полиморфизмов, имеют нормальную скорость биотрансформации ИПП. Аллели CYP2C19*2 (681 G>A) и CYP2C19*3 (636 G>A) - «медленные» аллельные варианты гена CYP2C19, ассоциированные с низкой скоростью биотрансформации ИПП. При гетерозиготном носительстве этих

аллельных вариантов пациента относят к «промежуточным» метаболитаторам, при гомозиготном – к «медленным» метаболитаторам. Аллель CYP2C19*17 (-806 C>T) - «быстрый» аллельный вариант, ассоциированный с высокой скоростью биотрансформации ИПП.

Впервые медленный аллельный вариант CYP2C19*2 был описан в 1994 году в работе de Moraes с соавт. В работе проводилось фенотипирование по отношению S/R мефенитоина в моче и фенотипически медленным метаболитаторам со значением отношения S/R выше 0,9 проводилось генотипирование [Wedlund P.J. et al., 1984]. Была обнаружена замена гуанина на аденин в пятом экзоне в 681 положении, в результате чего возникал абберантный участок сплайсинга, что изменяло рамку считывания мРНК начиная с аминокислоты 215 и приводило к преждевременному возникновению стоп-кодона, возникал усеченный нефункциональный белок. Этот полиморфизм в дальнейшем получил обозначение CYP2C19*2 [de Moraes S.M. et al., 1994]. У носителей генотипа медленных метаболитаторов в 4-15 раз выше площадь под фармакокинетической кривой омепразола и лансопразола по сравнению с нормальными метаболитаторами по CYP2C19 [Furuta T. et al., 2012].

Впервые CYP2C19*3 был открыт в 1994 году в работе de Moraes с соавт., где изучалось носительство данного полиморфизма у европеоидов (шведы, американцы) и японцев. Оказалось, что замена гуанина на аденин в пятом экзоне в позиции 636 гена CYP2C19 приводит к формированию стоп-кодона. Данный полиморфизм обнаруживался у азиатов и не обнаруживался у европеоидов, включенных в исследование. У двух японцев с генотипом медленных метаболитаторов проводилось генотипирование родственников, в результате чего было показано, что наследование медленных аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 соответствовало менделевскому аутосомно-рецессивному типу наследования [de Moraes S.M. et al., 1994].

При проведении фармакокинетических исследований у здоровых добровольцев были показаны достоверно более высокие площадь под фармакокинетической кривой и значения максимальной концентрации ИПП у

гетерозигот и, особенно, гомозигот по аллельным вариантам CYP2C19*2 и CYP2C19*3 [Furuta T. et al., Pharmacogenetics, 2001; Furuta T. et al., Clin.Pharmacol.Ther, 2001]. Было обнаружено, что более выраженное подавление желудочной секреции при применении омепразола наблюдается у пациентов-гетерозигот (генотипы CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3) и гомозигот по медленным аллельным вариантам (генотипы CYP2C19*2/*2, CYP2C19*3/*3, CYP2C19*2/*3) [Gawrońska-Szklarz B. et al., 2010].

В 2006 году Sim S. с соавт. обнаружили новый аллельный вариант CYP2C19*17, который ассоциируется с повышенной метаболической активностью CYP2C19 и быстрой биотрансформацией ИПП [Sim S. et al., 2006]. Носители CYP2C19*17 аллельного варианта были названы быстрыми метаболизаторами, у таких пациентов отмечался неудовлетворительный антисекреторный эффект ИПП. Авторы обнаружили, что частота CYP2C19*17 среди здоровых добровольцев в шведской популяции составляет 18%, в эфиопской популяции также 18%, в то время как среди китайцев частота встречаемости CYP2C19*17 составила 4%. Авторы прогнозируют, что при приёме омепразола в дозе 20 мг у гомозигот по CYP2C19*17 AUC омепразола будет ниже на 35-40% по сравнению с гомозиготами по дикому аллельному варианту CYP2C19*1.

Вслед за Sim S. с соавт. их коллеги-ученые из Каролинского Института (Швеция) продолжили изучение влияния CYP2C19*17 на фармакокинетику омепразола у 17 здоровых добровольцев, носителей генотипов CYP2C19*17/*17 и CYP2C19*1/*1 [Baldwin R.M. et al., 2008]. После однократного приема 40 мг омепразола у добровольцев изучались плазменные концентрации омепразола и двух его метаболитов - 5-гидроксиомепразола и омепразола сульфона. Оказалось, что у носителей генотипов CYP2C19*17/*17 и CYP2C19*1/*1 достоверно различались площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{∞}) омепразола, а также омепразола сульфона, и отношение площади под фармакокинетической кривой омепразола к площади под фармакокинетической кривой 5-гидроксиомепразола ($OME\ AUC_{\infty} / 5-OH\ AUC_{\infty}$), $p < 0,05$. Все вышеназванные

показатели были достоверно выше у носителей CYP2C19*1/*1 по сравнению с CYP2C19*17/*17 – средняя AUC_∞ омепразола выше в 2,1 раза, средняя AUC_∞ омепразола сульфона – в 3 раза, среднее OME AUC_∞/ 5-OH AUC_∞ – в 1,8 раз. Таким образом, у носителей генотипа CYP2C19*17/*17 обнаруживался ускоренный метаболизм омепразола, что может вызывать недостаточный терапевтический эффект.

У пациентов, относящихся к медленным метаболизаторам, эффективность эрадикационной терапии, по данным исследований, превышает 90%, у промежуточных метаболизаторов эрадикация при использовании стандартной тройной терапии достигает 80% и более. У быстрых метаболизаторов эффективность эрадикационной терапии с использованием стандартных доз ИПП, как правило, не превышает 60% [Furuta T. et al., Clin.Pharmacol.Ther, 2001; Furuta T. et al., Pharmacogenetics, 2001; Sapone A. et al., 2003; Sugimoto M. et al., 2007].

Имеются также данные об отсутствии влияния полиморфизма CYP2C19*17 на фармакокинетику омепразола и эффективность терапии ингибиторами протонной помпы [Ohlsson Rosenberg S. et al., 2008]. В другой работе, куда было включено 125 пациентов из Польши с язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, и исследовалась эффективность эрадикации при терапии схемой, состоящей из пантопразола, амоксициллина и метронидазола, был сделан вывод, что быстрый аллельный вариант CYP2C19*17 не оказывает влияние на эффективность эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью при лечении пантопразолом [Kurzawski M. et al., 2006]. Результаты данного исследования могут быть объяснены высокой резистентностью *H.pylori* к метронидазолу в Польше, достигающей 30-40%.

Таким образом, при носительстве аллельного варианта CYP2C19*17 (генотипы CYP2C19*1/*17, CYP2C19*17/*17) у пациентов наблюдаются высокая скорость биотрансформации ингибиторов протонного насоса, низкие значения их концентрации в плазме крови и слабый антисекреторный эффект [Yang J.C. et al., 2010; Baldwin R.M. et al., 2008; Furuta T. et al., 2012].

Необходимо отметить, что информация по фармакогенетике, а именно значение полиморфизма гена CYP2C19, включена инструкции к медицинскому применению Food and Drug Administration (FDA) в разделы «Межлекарственные взаимодействия» и «Клиническая фармакология» – для омепразола, эзомепразола, лансопразола, а также в раздел «Клиническая фармакология» – для пантопразола и рабепразола.

1.3 Генотипирование пациентов по CYP2C19

Персонализация фармакотерапии для конкретного пациента – это одна из ключевых задач современной медицины. Инструментами персонализированной медицины служат биомаркеры, которые можно определить в биологических жидкостях пациента перед назначением терапии для выбора препарата и его дозы, либо в процессе терапии для повышения её эффективности и безопасности. Фармакогенетическое тестирование на сегодня является одним из прикладных инструментов персонализированной медицины, постепенно внедряющимся в клиническую практику. Для некоторых препаратов уже доступны рекомендации и алгоритмы выбора препарата и его дозы по результатам фармакогенетического тестирования пациента. Для ингибиторов протонной помпы сегодня известны рекомендации Голландской рабочей группы по фармакогенетике Королевской Голландской ассоциации клинических фармацевтов (Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline of the Royal Dutch Pharmacists Association) по коррекции дозы отдельных представителей группы ИПП в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования [Swen J.J. et al., 2011].

Данные рекомендации основаны на систематическом обзоре исследований и призваны помочь врачам и фармацевтам, в том числе путем интеграции в компьютеризированные системы для автоматизированного контроля за назначением препаратов. Уровень доказательности определяется качеством включенных исследований. Критериями контролируемого исследования высокого качества являлись: указание на использование сопутствующей терапии с возможным влиянием на результаты фенотипирования, учет сопутствующих факторов (например, курения), учет данных, основанных на фармакокинетике

равновесных концентраций (steady-state kinetics), корректирование результатов с учетом вариабельности дозировок. Если один или более критериев отсутствовал, то качество опубликованного контролируемого исследования оценивалось как среднее.

В рекомендациях регламентируются следующие утверждения:

1. Имеются данные исследований, в которых показана более высокая клиническая эффективность ИПП у медленных и промежуточных метаболизаторов по CYP2C19 в сравнении с нормальными метаболизаторами по CYP2C19 (для эзомепразола, лансопразола, омепразола, пантопразола) или у медленных метаболизаторов в сравнении с нормальными метаболизаторами по CYP2C19 (для рабепразола). Этим данным присвоен самый низкий уровень клинической значимости – статистически незначимый фармакокинетический или клинический эффект с указанием, что принадлежность к медленным и промежуточным метаболизаторам выражается для пациента в положительном фармакокинетическом или клиническом эффекте. При этом, уровень доказательности в отношении эзомепразола, лансопразола, омепразола, рабепразола является наивысшим – в анализ были включены опубликованные контролируемые исследования высокого качества, для пантопразола – средним.

2. Быстрым метаболизаторам по CYP2C19 рекомендуется повысить дозу ИПП на 50-400% в связи с риском недостаточного терапевтического эффекта при использовании стандартных доз. Для эзомепразола необходимо повысить дозу на 50-100%, для лансопразола – на 200%, для омепразола – на 100-200%, для пантопразола – на 400%. Эти рекомендации относятся к назначению ИПП в составе схем эрадикации *H. pylori*, при этом в отношении назначения ИПП не в составе эрадикационных схем имеется указание, что аналогичное повышение доз стоит рассмотреть. Этим утверждениям в отношении омепразола присвоен более высокий уровень клинической значимости – статистически значимый незначительный клинический или фармакокинетический эффект, при этом уровень доказательности оценен как средний – в анализ были включены опубликованные контролируемые исследования среднего качества.

В Нидерландах рекомендации Голландской рабочей группы по фармакогенетике Королевской Голландской ассоциации клинических фармацевтов используются в первой редакции с октября 2006 года в виде автоматизированных систем по назначению, выдаче лекарственных препаратов и фармаконадзору [Swen J.J. et al., 2008].

Рекомендации имеют следующие ограничения. Большинство включенных исследований не ставили первичной целью изучение фармакогенетики, поэтому они имели недостаточную мощность, недостаточную выборку по отдельному генотипу или фенотипу. Конечными точками в большинстве исследований являлись фармакокинетические параметры и изучение приема однократной дозы препарата у здоровых добровольцев, что не может являться репрезентативным показателем и не отражает условия реальной клинической практики. Тем не менее, количество исследований, в которых главной целью ставится изучение фармакогенетики, возрастает ежегодно.

Отметим, что данные рекомендации направлены на пациентов, которым до назначения терапии было проведено фармакогенетическое тестирование. Авторы рекомендаций указывают, что в клинической практике количество таких пациентов невелико, в основном пациентам назначают фармакогенетическое тестирование после нежелательной лекарственной реакции либо недостаточного ответа на стандартную дозу препарата. Тем не менее, в связи с постоянным снижением стоимости на фармакогенетическое тестирование и увеличением количества лабораторий с возможностями проведения генотипирования, количество пациентов, которым назначается фармакогенетическое тестирование до терапии, непременно увеличится.

Другой особенностью рекомендаций является фокус на взаимосвязь одного гена и одного препарата, в то время как влияние нескольких полиморфизмов нескольких генов, а также межлекарственные взаимодействия при приеме субстратов, ингибиторов и индукторов ферментов представляет клинический интерес.

Разработка моделей, учитывающих генетические и негенетические особенности пациента, имеет большие перспективы. Подобные модели имеют преимущества в прогнозировании эффективной дозы препаратов и могут определять до 50% вариаций дозы, что было продемонстрировано на примере варфарина [Klein T.E. et al., 2009].

Важным этапом внедрения фармакогенетики в клиническую практику является трансляция данных рекомендаций среди врачей различных специальностей.

1.4 Фенотипирование пациентов по CYP2C19

Проблема предложенных в многочисленных исследованиях методик фенотипирования CYP2C19 заключается в том, что они представлены фармакокинетическими исследованиями, которые являются дорогостоящими и высокотрудозатратными и потому не находят широкого применения.

Ранее в качестве пробного препарата для фенотипирования CYP2C19 применялся противосудорожный препарат мефенитоин, но в связи с неблагоприятными побочными реакциями было предложено использовать вместо мефенитоина омепразол. В работах доказано, что индекс гидроксилирования омепразола (отношение концентрации омепразола к 5-гидроксиомепразолу) в плазме полностью соответствует параметрам метаболизма мефенитоина (4-гидроксимефенитоин и отношение S/R мефенитоина в моче) [Balian J.D. et al., 1995].

Корреляция между индексом гидроксилирования омепразола (отношение концентрации омепразола к 5-гидроксиомепразолу в плазме) с генотипом по CYP2C19 показана в исследовании Ohnishi A. С соавт. [Ohnishi A. et al., 2005].

В исследованиях предлагается осуществлять отбор проб плазмы и, реже, мочи у добровольцев или пациентов в течение 6-12 часов для определения фармакокинетики омепразола и метаболита, что ограничено применимо в клинической практике.

В исследовании иранских ученых на 30 здоровых добровольцах после однократного приема 20 мг омепразола проводился отбор проб плазмы в течение

12 часов и определялась концентрация омепразола и 5-гидроксиомепразола [Noubarani M. Et al., 2012]. Концентрации омепразола и 5-гидроксиомепразола в моче не исследовались.

В другом исследовании не удалось измерить концентрацию омепразола в моче в связи с неправильно подобранным буфером, вызвавшим деградацию омепразола в пробах мочи [Tanaka S. et al., 2014].

Тем не менее, в ряде исследований удалось определить омепразол и его метаболит в моче. В финском исследовании четверем здоровым добровольцам после приема коктейля из мелатонина, никотина, бупропиона, репаглинида, лозартана, омепразола, декстрометорфана, хлорзоксазона и мидазолама проводился забор плазмы и мочи в промежутке 1-6 часов после перорального приема и определялись концентрации препаратов и их метаболитов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией [Puris E. et al., 2017]. Для фенотипирования CYP2C19 определялся омепразол и 5-гидроксиомепразол в плазме крови. Добровольцы получили омепразол в дозе 10 мг, фармакокинетические параметры по омепразолу: $AUC_{0-6ч}=552,5$ нг/мл х ч; $c_{max}=158,4\pm113,2$ нг/мл; $t_{max}=4$ ч, кумулятивная экскреция в мочу 5,7-119,0 мкг; максимальный уровень экскреции в мочу 26,3-51,1 мкг/ч. Фармакокинетические параметры по 5-гидроксиомепразолу были следующие: $AUC_{0-6ч}=396,5$ нг/мл х ч; $c_{max}=109,2\pm62,9$ нг/мл; $t_{max}=4$ ч, кумулятивная экскреция в мочу 38,3-4056,0 мкг; максимальный уровень экскреции в мочу 649,0-1392,0 мкг/ч.

В другом исследовании 13 здоровыми добровольцами проводился прием коктейля, состоящего из кофеина, декстрометорфана, лозартана и омепразола (20 мг), и осуществлялся сбор проб плазмы и мочи в течение 12 часов после приема [de Andrés F. et al., 2016]. Исследователи ставили целью определить оптимальный биоматериал (плазма или моча) и одну временную точку для измерения концентрации препаратов и их метаболитов из коктейля, которая бы должным образом отражала активность соответствующих ферментов. Для CYP2C19 удалось обнаружить такой временной отрезок для плазменного метаболического отношения (отношение площади под фармакокинетической кривой для

омепразола к площади под фармакокинетической кривой для 5-гидроксиомепразола) – период 3-12 часов после приема однократной дозы. Наиболее оптимальным для фенотипирования всех изучавшихся в исследовании изоферментов (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) оказался забор плазмы через 4 часа после приема коктейля препаратов. При этом для определения метаболического отношения по омепразолу в моче не удалось установить оптимальный временной отрезок для забора проб в связи с тем, что у ряда добровольцев не удалось определить концентрацию омепразола в моче.

Использование индекса гидроксилирования омепразола (отношение концентрации омепразола к концентрации 5-гидроксиомепразола) в плазме крови через 3 часа после приема 20 мг омепразола изучалось в иранском исследовании с участием 180 здоровых добровольцев [Payan M. et al., 2014]. Средний индекс гидроксилирования составлял $0,35 \pm 0,06$ у носителей генотипа CYP2C19*17/*17, $0,75 \pm 0,28$ – у носителей генотипа CYP2C19*1/*17, $0,85 \pm 0,30$ – у носителей генотипа CYP2C19*1/*1, $2,02 \pm 0,84$ – у носителей генотипа CYP2C19*2/*17, $2,27 \pm 1,04$ – у носителей генотипа CYP2C19*1/*2 и $13,59 \pm 3,13$ – у носителей генотипа CYP2C19*2/*2. Таким образом, в данном исследовании наблюдалась корреляция между генотипом и фенотипом по CYP2C19. При этом медиана индекса гидроксилирования статистически достоверно различалась у носителей генотипа CYP2C19*17/*17 попарно с носителями всех остальных генотипов и, аналогично, у носителей генотипа CYP2C19*2/*2 попарно с носителями всех остальных генотипов. То есть фенотипирование CYP2C19 достоверно определяло быстрых метаболизаторов, гомозигот по CYP2C19*17, и медленных метаболизаторов, гомозигот по CYP2C19*2. Средняя концентрация омепразола в плазме была в 19 раз выше у носителей генотипа CYP2C19*2/*2 по сравнению с носителями генотипа CYP2C19*17/*17 и в 11 раз выше по сравнению с носителями генотипа CYP2C19*1/*1. У носителей генотипов CYP2C19*2/*17 и CYP2C19*1/*2 не было обнаружено достоверных различий в активности CYP2C19 при сравнении отношения омепразол/гидроксиомепразол в плазме, что подтверждает отнесение пациентов с данными генотипами в одну группу

промежуточных метаболитов. В исследовании также не было обнаружено достоверных различий в активности CYP2C19 у носителей CYP2C19*1/*17 и CYP2C19*1/*1. Также не было обнаружено статистически значимых различий в распределении генотипов CYP2C19 в группе мужчин и женщин. Исследователи подчеркивают важность CYP2C19*2 и CYP2C19*17 в метаболизме омепразола и указывают на то, что высокая распространённость CYP2C19*17 в иранской популяции должна учитываться при применении препаратов, являющихся субстратами CYP2C19.

В турецком исследовании с участием здоровых детей изучалась метаболическая активность CYP2C19 по отношению лансопразол/гидроксилансопразол в плазме с учетом носительства полиморфизмов CYP2C19 [Gumus E. et al., 2012]. Было показано, что средняя плазменная концентрация лансопразола у носителей генотипа быстрых метаболитов CYP2C19*17/*17 на 70% ниже ($p < 0,05$), в то время как у носителей генотипа медленных метаболитов CYP2C19*2/*2 в 6,9 раз выше ($p < 0,01$) по сравнению с носителями генотипа нормальных метаболитов CYP2C19*1/*1. У быстрых метаболитов с генотипом CYP2C19*17/*17 отношение лансопразол/гидроксилансопразол оказалось достоверно ниже ($2,8 \pm 2,1$ против $6,1 \pm 4,5$) при сравнении с нормальными метаболитами. Авторами делается вывод о том, что аллельные варианты CYP2C19*2 и CYP2C19*17 должны учитываться при прогнозировании эффективности терапии лансопразолом.

Таким образом, в большинстве исследованиях по фенотипированию CYP2C19 предлагается осуществлять отбор проб плазмы и мочи у добровольцев или пациентов в течение 6-12 часов, что ограничено применимо в клинической практике.

Практически направленными являются методы фенотипирования, основанные на однократном заборе плазмы или мочи и определении метаболического отношения для оценки фенотипа по изоферментам системы цитохрома P-450.

Забор плазмы крови для фенотипирования имеет свои ограничения – инвазивность, необходимость оборудования для центрифугирования. При использовании мочи в качестве биоматериала для фенотипирования изоферментов системы цитохрома Р-450 удастся избежать этих ограничений, что делает методику более простой для применения в клинической практике. При этом очевидным недостатком мочи как биоматрицы являются менее точные концентрации активного препарата и метаболита по сравнению с плазменными за счет частичной экскреции через кишечник. Использование для фенотипирования соотношения концентрации метаболита и концентрации активного вещества (метаболического отношения), как предполагается, поможет нивелировать этот недостаток.

1.5 Преимущества применения фармакогенетического тестирования по CYP2C19 у пациентов, принимающих ИПП

В ряде исследований изучалась экономическая целесообразность применения фармакогенетического тестирования для пациентов, принимающих ИПП.

В проспективном исследовании японских авторов изучалось два подхода к назначению эрадикационной терапии – персонализированный и стандартный [Furuta T. et al., Clin Pharmacol Ther, 2007]. Пациентов рандомизированно разделили на группы по 150 человек, группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам включенных в них пациентов. Пациенты первой группы получали тройную терапию в стандартных дозах в течение недели (лансопразол 30 мг два раза в день, кларитромицин 400 мг два раза в день и амоксициллин 750 мг два раза в день), пациентам второй группы до назначения терапии проводилось генотипирование по CYP2C19, а также генотипирование H.pylori для определения чувствительности к кларитромицину, и по результатам дообследования назначали схему эрадикации. Коррекции подвергались доза, кратность и длительность назначения лансопразола и амоксициллина, а также при обнаружении кларитромицин-резистентного штамма кларитромицин не назначался, проводилась двойная терапия. В результате

исследования было показано достоверное различие по уровню эрадикации по показателю intention-to-treat при применении терапии первой линии между пациентами первой и второй группы, 70% против 96% соответственно. Пациентам обеих группы при неэффективности терапии первой линии проводили эрадикацию второй линии. Была подсчитана стоимость успешной эрадикации на одного пациента для каждой из двух групп. Оказалось, что суммарные затраты на случай успешной эрадикации составлял 669 долларов США во второй группе пациентов при персонализированном подходе и 657 долларов США в первой группе пациентов при стандартном подходе. Таким образом, исследователи пришли к выводу о том, что персонализированный подход к лечению инфекции *H.pylori* позволяет достичь более высоких показателей эрадикации на начальном этапе лечения без увеличения конечных затрат на успешный случай эрадикации. В исследовании было показано, что из 11 пациентов первой группы, инфицированных кларитромицин-резистентными штаммами *H.pylori* и имевших генотип CYP2C19*1/*1, ни у одного не была достигнута эрадикация при стандартном режиме. В то же время аналогичные по резистентности и генотипу 17 пациентов из второй группы при персонализированном подходе были успешно пролечены, эрадикация была достигнута у всех больных. Данные различия в эффективности эрадикации при стандартном режиме дозирования и при персонализированном подходе наиболее наглядны, хотя достоверные различия наблюдались также и среди пациентов двух групп, инфицированных кларитромицин-чувствительными штаммами *H.pylori* и имевших генотип промежуточных метаболитаторов. У всех пациентов с генотипом CYP2C19*1/*1 вне зависимости от штамма *H.pylori*, которым они были инфицированы, эрадикация была успешна при персонализированном подходе. При этом при персонализированном подходе разницы в эффективности эрадикации *H.pylori* в зависимости от генотипа по CYP2C19 обнаружено не было. Авторы статьи указывают, что для пациентов, относящимся к европеоидам, коррекция терапии в зависимости от генотипа по CYP2C19 может быть ещё более актуальна, чем для

азиатской популяции, в связи с более высокой распространенностью быстрых метаболизаторов.

В работе американских исследователей авторы моделировали затраты на лечение пациента омепразолом с проведением фармакогенетического тестирования [Desta Z. et al., 2002]. Стоимость определения полиморфизмов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 оценили в 30 долларов США на одного пациента. Стоимость лечения омепразолом на один месяц (актуально на 2001 год) составила 124 доллара США, стоимость лечения амоксициллином не учитывалась. При этом исследователи брали в расчет длительность лечения для медленных метаболизаторов – один месяц, для промежуточных метаболизаторов – два месяца, для нормальных метаболизаторов – три месяца [Furuta T. et al., 1998]. Для непрогенотипированных пациентов авторы установили длительность лечения омепразолом в три месяца. Расчет проводился для 100 представителей азиатской популяции и 100 представителей европейской популяции. Оказалось, что в связи с высокой распространенностью промежуточных и медленных метаболизаторов среди азиатов, применение фармакогенетического тестирования позволяло сохранить 5000 долларов США на 100 прогенотипированных, в то время как на 100 европеоидов эта цифра составила 4 доллара США. Исследователи полагают, что экономически целесообразно проводить фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 в регионах с высокой распространенностью медленных метаболизаторов.

В отечественном исследовании, проведенном в Омске, изучались четыре экономические модели терапии больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H.pylori*, учитывающие распространенность полиморфизмов CYP2C19 в регионе и прямые затраты на лечение [Елохина Е. В. и др., 2012]. Модель, предполагающая проведение фармакогенетического тестирования и коррекция дозы омепразола или лансопразола по результатам генотипирования оказалась наименее экономически выгодной. При этом, экономическое преимущество имела модель, в которой всем пациентам изначально назначали двойные дозы омепразола или лансопразола. В фармакогенетической модели авторами не предполагалось

уменьшать дозу ИПП медленным метаболитаторам, а лишь удваивать дозу омепразола или лансопризола нормальным и промежуточным метаболитаторам. Увеличение дозы ИПП промежуточным метаболитаторам является спорным решением и не опирается на исследования и рекомендации, доступные на сегодняшний день. Данную тактику можно отнести к недостаткам описанной модели и считать возможной причиной неоправданности генотипирования.

В модели американских исследователей виртуальные пациенты с впервые выявленной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*, были разделены на две когорты [Lehmann D.F. et al., 2003]. В первой когорте эрадикационная схема на одну неделю назначалась по результатам генотипирования по CYP2C19, нормальные метаболитаторы получали тройную терапию без ИПП (препарат висмута, метронидазол, тетрациклин, ранитидин), промежуточные и медленные метаболитаторы получали стандартную тройную терапию (омепразол, амоксициллин, кларитромицин). В случае неэффективности эрадикационной терапии первой линии нормальные и промежуточные метаболитаторы получали двойную терапию на основе высокой дозы лансопризола (120 мг в сутки) и амоксициллина в течение двух недель, а медленные метаболитаторы – тройную терапию без ИПП (препарат висмута, метронидазол, тетрациклин, ранитидин). В группе негенотипированных пациентов назначалась стандартная тройная терапия (омепразол, амоксициллин, кларитромицин), а в случае неэффективности – тройная терапия без ИПП (препарат висмута, метронидазол, тетрациклин, ранитидин). Исследователи пришли к заключению о том, что генотипирование по CYP2C19 перед назначением эрадикации *H. pylori* было экономически оправданным для всех регионов США, за счёт того, что были сохранены затраты (89-119 долларов США в зависимости от региона) на каждый предотвращенный эпизод обострения язвы.

Таким образом, в части исследований не показано экономических преимуществ фармакогенетического тестирования по CYP2C19 для пациентов, принимающих ИПП. Необходимо проведение крупных проспективных

фармакоэкономических исследований для уточнения экономической целесообразности генотипирования по CYP2C19 в различных регионах мира.

1.6 Генотипирование пациентов по ABCB1

Ген ABCB1 (ранее известный как MDR1 - multidrug resistance – ген множественной лекарственной устойчивости), расположенный на седьмой хромосоме, кодирует Р-гликопротеин, принадлежащий к семейству ABC-транспортеров, которые связывают АТФ и используют энергию гидролиза АТФ для активного транспорта различных веществ через клеточную мембрану [Jażdżyk M. et al., 2014].

Известно, что гликопротеин Р функционирует как трансмембранный насос, перемещая лекарственные препараты из внутриклеточного домена на внеклеточный [Higgins C.F. et al., 1992].

Впервые роль гликопротеина Р была изучена в контексте резистентности опухоли к цитостатикам. В 1970 году появилась первая публикация, где указывалось на ведущую роль клеточной стенки и уменьшение проникновения препарата внутрь клетки в формировании резистентности к актиномицину D на культуре клеток китайского хомяка [Biedler J.L. et al., 1970].

В 1980-х гг. появляются первые обзоры работ по изучению роли гликопротеина Р и гена MDR1 на культуре клеток животных и человека [Chen C.J. et al., 1986; Juliano R.L. et al., 1976; Inaba M., et al 1979].

Экспрессируясь на поверхности гепатоцитов, энтероцитов, эпителиоцитов проксимальных почечных канальцев, гликопротеин Р способствует выведению ксенобиотиков в желчь, в просвет кишечника, в мочу соответственно. Гликопротеин Р эпителиоцитов гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного, гематоплацентарного) препятствует проникновению лекарственных средств через барьер в центральную нервную систему, яичники, яички и в кровь плода.

Вариабельность экспрессии и функциональной активности гликопротеина Р в наибольшей степени обусловлена генетическим полиморфизмом ABCB1 [Marzolini C. et al., 2004].

Одним из наиболее изученных является однонуклеотидный полиморфизм С3435Т в 26 экзоне промоторной зоны гена ABCB1, который приводит к снижению синтеза мРНК и белка [Hoffmeyer S. et al., 2000; Wang D. et al., 2005]. Проявлением данной однонуклеотидной замены является уменьшение экспрессии гликопротеина Р на поверхности клетки, в результате чего замедляется выведение лекарственных средств, являющихся субстратами гликопротеина Р в различных органах.

Известно множество лекарственных препаратов, которые являются субстратами Р-гликопротеина, в результате активного эффлюкса которых может развиваться резистентность к лечению.

Ингибиторы протонной помпы являются субстратами Р-гликопротеина. Влияние генетического полиморфизма ABCB1 на эффективность эрадикационной терапии с применением ИПП изучалось в ряде исследований.

В работу азиатских исследователей было включено 313 пациентов с язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки или гастритом, инфицированных *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), которым проводилась эрадикация тройной терапией (лансопразол 30 мг два раза в сутки, кларитромицин 200 мг два раза в сутки, амоксициллин 750 мг два раза в сутки) в течение 1 недели [Furuta T. et al., Aliment Pharmacol Ther, 2007]. Оказалось, что эффективность эрадикационной терапии выше у гомозигот без полиморфизма и гетерозигот, а именно у носителей генотипа СС по ABCB1 уровень эрадикации составлял 82%, у носителей генотипа СТ – 81%. При этом у пациентов с генотипом ТТ эрадикация была достигнута лишь в 67% случаев.

В похожем по дизайну исследовании, проведенном на популяции европейцев, были получены противоположные результаты [Gawrońska-Szklarz B. et al., 2005]. Исследователи из Польши изучали эффективность двух схем тройной терапии (омепразол 20 мг два раза в сутки, кларитромицин 500 мг два раза в сутки, амоксициллин 1000 мг два раза в сутки и пантопразол 40 мг два раза в сутки, метронидазол 500 мг два раза в сутки, амоксициллин 1000 мг два раза в сутки в течение 1 недели) у 70 пациентов, из которых 60 были с

диагностированной язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H.pylori*, с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, и 10 человек, инфицированных *H.pylori* без клинических проявлений, имеющих высокий риск рака желудка в связи с отягощенным семейным анамнезом. Показано, что у 72% пациентов с генотипом ТТ по ABCB1 эрадикация оказалась успешной, при этом у носителей генотипа СС, а также у носителей генотипа СТ эффективность терапии оказалась достоверно ниже и составляла 41% и 40% соответственно.

Возможно, эти различия во влиянии полиморфизма С3435Т ABCB1 на эффективность эрадикации обусловлены разным фармакологическим эффектом на популяцию азиатов и европейцев [Маев И.В. и др., 2013]. Другим объяснением может быть влияние полиморфизмов в других локусах гена ABCB1 (например, С1236Т, G2677А/Т), которое не учитывалось в данных работах.

Необходимо заметить, что по данным исследований, полиморфизм С3435Т ABCB1 встречается в европейской и азиатской популяциях с различной частотой [Komoto C. et al., 2006; Kroetz D.L. et al., 2003]. Среди 154 японских здоровых добровольцев частота аллельного варианта Т составила 40,6%, среди 100 здоровых европейцев – 56,6% (разница статистически достоверна, $p < 0,001$). Исследователи также отметили достоверное различие в частоте встречаемости других полиморфизмов гена ABCB1 между азиатами и европейцами: встречаемость Т-аллельного варианта С1236Т – 65,6% и 45,9%; встречаемость А-аллельного варианта G2677А – 16,6% и 3,6%; встречаемость Т-аллельного варианта G2677Т – 40,6% и 46,4% у азиатов и европейцев соответственно.

В ряде работ изучался полиморфизм С3435Т гена ABCB1 во взаимосвязи с полиморфизмами гена CYP2C19. В рассмотренном выше исследовании [Furuta T. et al., Aliment Pharmacol Ther, 2007] влияние полиморфизма С3435Т гена ABCB1 на уровень эрадикации было наиболее значимым у носителей генотипа CYP2C19 *1/*1 (в исследовании определялись CYP2C19*2 и CYP2C19*3; CYP2C19*17 не изучался), которые были инфицированы кларитромицин-чувствительным штаммом *H.pylori* (без мутации в позициях 2142 и 2143 гена 23 рНК бактерии).

Таким образом, наиболее значимым результатом генотипирования по C3435T ABCB1 может быть в европейской популяции, где высока распространенность носителей генотипа CYP2C19 *1/*1 в сравнении с азиатской популяцией.

При этом, в работе польских исследователей, где также изучались полиморфизм C3435T гена ABCB1 и CYP2C19*2, CYP2C19*3 полиморфизмы гена CYP2C19 и была отмечена роль этих полиморфизмов как возможных независимых предикторов эффективности тройной терапии, не было обнаружено объединенного эффекта полиморфизма этих двух генов на исход эрадикации [Gawtońska-Szklarz B. et al., 2005].

С другой стороны, в ряде исследований показано, что на экспрессию Р-гликопротеина могут влиять такие факторы, как наличие *H.pylori*. Так в исследовании было показано, что экспрессия Р-гликопротеина была достоверно выше у пациентов при наличии *H.pylori* по сравнению с пациентами, у которых *H.pylori* не обнаруживался [Omar M. et al., 2012]. А также было обнаружено, что у носителей генотипа ТТ по полиморфному маркеру C3435T экспрессия Р-гликопротеина была достоверно ниже, чем у носителей генотипа СС.

По данным другого исследования, повышенная экспрессия Р-гликопротеина индуцируется бактерией *H.pylori*, что возможно представляет собой защитный механизм против цитотоксических веществ, которые выделяет бактерия [Babic Z. et al., 2005].

В рекомендациях Маастрихт-V 2015 года утверждается, что ответ на ИПП в значительной мере обусловлен полиморфизмами CYP2C19 и ABCB1 [Malfertheiner P. et al., 2016]. Указано, что использование высоких доз ИПП дважды в день увеличивает эффективность тройной терапии. Подчеркивается, что в Европе и Северной Америке, где высокая распространенность нормальных [и быстрых] метаболитов, эзомепразол и рабепразол могут быть предпочтительны. Данное утверждение классифицируется как низкий уровень доказательств и слабый класс рекомендаций.

Таким образом, результаты исследований в отношении полиморфизма C3435T гена ABCB1 противоречивы и вопрос о значении генотипирования по

ABCB1 для прогнозирования ответа на терапию ингибиторами протонной помпы является на сегодняшний день открытым и требует дальнейшего изучения.

1.7 Мета-анализы, изучающие влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность эрадикации *H.pylori*

По российским данным, инфицированность *Helicobacter pylori* взрослого населения составляет более 80% и увеличивается с возрастом [Исламова Е.А., 2009; Исаков В.А. и др., 2003]. Эрадикация *H.pylori* по современным российским и международным рекомендациям признана необходимой в терапии больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* [Ивашкин В.Т. и др., 2016; Malfertheiner P. et al., 2016]. На сегодняшний день по данным ряда исследований отмечается низкая эффективность эрадикационной терапии, не достигающая рекомендованных 80-90% [Graham D.Y. et al., 2010].

Среди основных причин неэффективности эрадикации *H.pylori* выделяют постоянно возрастающая антибиотикорезистентность, а также генетические особенности пациентов, связанные с метаболизмом ингибиторов протонной помпы [Маев И.В. и др., 2013]. К другим причинам относят трансформацию *H.pylori* из спиралевидных в кокковые формы, невосприимчивые к действию антибактериальных препаратов, высокую вирулентность некоторых штаммов *H.pylori*, низкую комплаентность пациентов, гиперсекрецию соляной кислоты, полиморфизм гена ABCB1 и гена IL-1 β , курение, избыточную массу тела, сахарный диабет, некорректное назначение эрадикационной терапии, в том числе использование малоэффективных дженериков.

Показано, что ингибиторы протонной помпы играют важную роль в схемах эрадикации *H. pylori*, поскольку повышение pH в желудке необходимо для активации антибактериальных препаратов, возрастания их биодоступности и стабилизации их молекул [Grayson M.L. et al., 1989]. С другой стороны, снижение кислотности желудочного сока под действием ингибиторов протонной помпы способствует активации бактерии *H. pylori*, её размножению, что делает её доступной мишенью для действия антибиотиков [Scott D. et al., 1998]. Уменьшение секреции под действием ингибиторов протонной помпы

способствует повышению концентрации антибиотиков в желудочном соке [Goddard A.F. et al., 1996]. Существуют сообщения о незначительной собственной антихеликобактерной активности ИПП, что на сегодня нашло доказательства лишь *in vitro* [Midolo P.D. et al., 1996; Маев И.В. и др., 2008].

На сегодняшний день есть данные нескольких мета-анализов, изучавших эффективность эрадикационной терапии у носителей различных генотипов по CYP2C19. Подавляющее большинство исследований, включенных в данные мета-анализы, проводилось в азиатском регионе.

В мета-анализе Zhao с соавт. из 20 включенных работ лишь в 3 исследованиях участвовали пациенты европейцы, в том числе 2 исследования проводились с участием славян [Zhao F. et al., 2008]. В анализ было включено 20 исследований, насчитывающих 3418 пациентов, получавших стандартную тройную терапию с ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, эзомепразол или рабепразол) для эрадикации *H.pylori*. Исследователи пришли к заключению о том, что генотип по CYP2C19 оказывает влияние на эффективность эрадикационной терапии при применении омепразола и лансопразола, но не рабепразола. При анализе, не учитывающем конкретный ИПП, были выявлены достоверные различия в уровне эрадикации в группах медленных метаболизаторов по сравнению с нормальными метаболизаторами, медленных метаболизаторов по сравнению с промежуточными метаболизаторами и нормальных метаболизаторов по сравнению с промежуточными метаболизаторами. Также различия в успешности эрадикации *H.pylori* были достоверными между объединенной группой промежуточных и нормальных метаболизаторов и медленными метаболизаторами, а также между объединенной группой промежуточных и медленных метаболизаторов и нормальными метаболизаторами.

В мета-анализе Padol с соавт. из 17 исследований только одно включало европейцев из Италии [Padol S. et al., 2006]. В работу было включено 17 исследований, оценивающих влияние генотипа по CYP2C19 на эффективность эрадикации *H.pylori* с применением трехкомпонентной или двухкомпонентной эрадикационной терапии на основе омепразола, лансопразола и рабепразола.

Исследователи обнаружили связь генотипа по CYP2C19 и уровня эрадикации *H. pylori* при назначении омепразола (двух- и трехкомпонентные схемы). Для двух- и трехкомпонентных схем на основе рабепразола и трехкомпонентной схемы на основе лансопразола не было обнаружено достоверных различий в уровнях эрадикации *H. pylori* в зависимости от генотипа по CYP2C19.

В более позднем мета-анализе McNicholl с соавт. в разделе, где анализировались исследования с фармакогенетическими данными, все включенные исследования касались азиатской популяции [McNicholl A.G. et al., 2012]. В исследование было включено 35 РКИ, насчитывающих 5998 пациентов, получавших терапию одним из ИПП и двумя антибиотиками для эрадикации *H. pylori*. В исследованиях сравнивалась эффективность эрадикации при применении ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) и более новых ИПП – эзомепразола и рабепразола, а также оценивалось влияние генотипа по CYP2C19 на эффективность эрадикации при применении различных ИПП. Исследователи пришли к заключению об отсутствии влияния генотипа по CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии вне зависимости от назначенного ИПП. При углубленном анализе с включением только нормальных метаболизаторов было обнаружено, что они демонстрируют достоверно более высокий уровень эрадикации *H. pylori* при применении эзомепразола и рабепразола по сравнению с ИПП первого поколения.

Мета-анализ Tang с соавт. включал только азиатские исследования [Tang H.L. et al., 2013]. В мета-анализ было включено 16 РКИ, насчитывающих 3680 пациентов, принимающих стандартную тройную терапию для эрадикации *H. pylori* на основе омепразола, лансопразола, эзомепразола и рабепразола. Исследователи пришли к заключению о том, что носительство медленных аллельных вариантов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 ассоциировано с более высоким показателем эрадикации *H. pylori* у пациентов, принимающих стандартную тройную терапию на основе омепразола или лансопразола. Не было обнаружено различий по эффективности эрадикационной терапии на основе эзомепразола и рабепразола в зависимости от генотипа по CYP2C19.

Таким образом, существует недостаточное количество работ, в которых изучается влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии у европейцев в целом, в частности у славян. В то же время результаты имеющихся мета-анализов противоречивы. В связи с этим нельзя экстраполировать имеющиеся результаты мета-анализов на популяцию славян, имеющих генетические различия в частоте встречаемости полиморфизмов CYP2C19 по сравнению с азиатской популяцией.

1.8 Распространенность полиморфизмов CYP2C19 в мировой популяции

Необходимо отметить, что частота медленных и быстрых аллельных вариантов CYP2C19 варьирует в различных этнических группах.

По данным европейских исследований, распространённость CYP2C19*2 у здоровых жителей Словении – 15,9%, Италии – 9,4%, Хорватии – 15%, Голландии – 13,3%, Германии – 15%, Греции – 13,1% [Herman D. et al., 2003; Scordo M.G. et al., 2004; Arvanitidis K. et al., 2007; Bozina N. et al., 2003; Tamminga W.J. et al., 2001; Brockmöller J. et al., 1995].

Таким образом, в европейской популяции чаще встречается CYP2C19*2 - около 15% здоровых добровольцев, при этом аллельный вариант CYP2C19*3 выявляется только у менее 1% европеоидов, а среди азиатов встречается с частотой более 5% [Gardiner S. J. et al., 2006]. Распространенность CYP2C19*17 среди европеоидов составляет около 20%, среди представителей азиатской популяции – менее 5% [Payan M. et al., 2014].

Частоты аллельных вариантов CYP2C19 в различных регионах мира представлены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1

**Распространенность аллельных вариантов по CYP2C19 среди жителей
различных регионов мира**

Аллель	Африка	Америка	Восточная Азия	Европа	Средний Восток	Океания	Южная и Центральная Азия
*1	68%	69%	60%	63%	87%	24%	62%
*2	15%	12%	29%	15%	12%	61%	35%
*3	0,52%	0,028%	8,9%	0,42%	1,1%	15%	2,4%
*17	16%	18%	2,7%	21%	?	?	?

Примечание: адаптировано из [Scott S.A. et al., 2013].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состоит из трёх частей: клинической части, мета-анализа и популяционного исследования. Клиническая часть проводилась на базе Городской поликлиники №2 г. Москвы, Городской поликлиники №108 филиал 3 г. Москвы, терапевтического отделения Больницы Центросоюза РФ г. Москвы, поликлиники и инфекционного отделения ГКБ имени С.П. Боткина г. Москвы. Поиск исследований для включения в мета-анализ проводился в базах данных публикаций в сети Интернет, а также в Центральной научной медицинской библиотеке. Популяционная часть представлена заключениями по направлениям на фармакогенетическое тестирование пациентов с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника», г. Москва.

Генотипирование пациентов по CYP2C19 и ABCB1 проводилось на базе Научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (руководитель: заведующая отделом молекулярно-биологических исследований НИЦ к.б.н. Гришина Е.А., исполнители: Рыжикова К.А., Созаева Ж.А). Фенотипирование пациентов путем определения концентраций омепразола и 5-гидроксiomепразола в моче проводилось на базе лаборатории клинической фармакологии ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА (руководитель: заведующий лабораторией клинической фармакологии к.фарм.н. Смирнов В.В.).

Исследование было одобрено этическим комитетом Первого МГМУ им. Сеченова (протокол №02-15 от 18.02.2015) и проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами (Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, 2013 год; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005

«Надлежащая клиническая практика», 2005 год, Международные гармонизированные трехсторонние правила Надлежащей клинической практики, 1996 год).

2.1 Характеристика пациентов, включенных в клиническую часть

В исследование было включено 68 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол, из них 26 мужчин (38,2%), 42 женщины (61,8%). Средний возраст пациентов составил $53,3 \pm 15,0$ лет.

Критериями включения пациентов в исследование были: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; установленный диагноз язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки на основании гастродуоденоскопии и анамнеза (состояние обострения или ремиссии; в случае ремиссии – наличие других показаний для приема ИПП); приём омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в момент включения в исследование и назначение для приема на срок не менее 7 дней. Критериями исключения из исследования были: повышенная чувствительность к омепразолу или вспомогательным компонентам препарата, смена в процессе лечения омепразола на другой ингибитор протонной помпы, прием пациентом нескольких ингибиторов протонной помпы одновременно, несоблюдение протокола исследования, тяжелые сопутствующие заболевания, сопровождающиеся органной недостаточностью, беременность и период лактации, детский возраст до 18 лет.

В исследование включались пациенты с установленным диагнозом язвенной болезни желудка на основании клинической картины, результатов эзофагогастродуоденоскопии с биопсией (обострение язвенной болезни) либо больные, имевшие в анамнезе язвенную болезнь с документальным подтверждением в виде выписки из историй болезни при прошлых госпитализациях или амбулаторных карт, протоколов предшествующих гастроскопий (ремиссия язвенной болезни).

Количество пациентов с впервые выявленной язвенной болезнью составило 10 (14,7%) человек. Средняя длительность язвенной болезни с момента постановки диагноза составила $12,4 \pm 11,7$ лет.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась плановая эзофагогастродуоденоскопия. У 18 (26,5%) пациентов были обнаружены острые язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Язвы оценивались по локализации, размеру, количеству, форме. Острые язвы желудка были обнаружены у 6 (8,8%) человек, из них язвы привратника – у трех пациентов, язвы тела желудка – у двух человек, и язва в области угла желудка – у одного пациента. Острые язвы двенадцатиперстной кишки обнаруживались у 12 (17,7%) пациентов, из них язвы луковицы – у 11 пациентов, язва постбульбарного отдела – у одного пациента. Диаметр язвы по ЭГДС у всех пациентов находился в диапазоне 0,6-1,9 см, что соответствует язве среднего размера по классификации Российской гастроэнтерологической ассоциации. Данные по локализации язвы у пациентов суммированы в Таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение пациентов с язвенной болезнью по локализации язвы

Локализация язвы	Количество пациентов	Процент
Желудок	21	30,9%
ДПК	38	55,9%
Желудок и ДПК	9	13,2%

Примечание: ДПК – двенадцатиперстная кишка.

У четырех пациентов обнаруживались два язвенных дефекта одной локализации. Форма язвенных дефектов описывалась как округлая – у 17 пациентов, неправильной формы – у одного пациента.

У 50 (73,5%) больных, имевших анамнез язвенной болезни, при текущем обследовании определялись признаки эрозивного гастрита, эрозивного дуоденита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. У 17 (25,0%) больных обнаруживались

постъязвенные рубцы и рубцовые деформации желудка и двенадцатиперстной кишки.

У 14 (20,5%) пациентов (у двух из них были обнаружены острые язвы) проводилась диагностика *H.pylori* двумя методами (быстрый уреазный *Helpil* тест в сочетании с гистологическим или цитологическим исследованием на *H.pylori*) и в связи с обнаружением *H.pylori* была назначена эрадикационная терапия. Остальным 35 (51,5%) пациентам не проводилась диагностика на *H.pylori*. Антисекреторная терапия пациентов с ремиссией язвенной болезни назначалась в связи с диспептическими явлениями, сопутствующими гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, поверхностным или эрозивным гастритом, поверхностным или эрозивным бульбитом, а также в связи с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (24 пациента (35,3%) принимали НПВП или ацетилсалициловую кислоту, в том числе только ацетилсалициловую кислоту – 13 (19,1%) пациентов, только другие НПВП – 8 (11,8%) пациентов, совместный прием ацетилсалициловой кислоты и других НПВП – 3 (4,4%) пациента).

Все пациенты, включенные в исследование, получали антисекреторную терапию омепразолом. Основная часть пациентов получала омепразол в дозировке 20 мг 2 раза в сутки (57 (83,8%) пациентов), часть пациентов получала омепразол в дозе 20 мг 1 раз в сутки (9 (13,2%) пациентов) и 40 мг 2 раза в сутки (2 (2,9%) пациента).

В исследовании не было ограничений по торговому наименованию препарата омепразол, который принимали пациенты. Омепразол (ОАО «Синтез», Курган, РФ) принимали 30 (47,1%) пациентов, Омепразол (ООО «Промед», Ростовская область, Аксай, РФ) – 15 (22,1%) пациентов, Оmez («Dr. Reddy's Laboratories Ltd.», Индия) – 14 (20,6%) пациентов, Омепразол-Тева («Teva Pharmaceutical Industries Ltd.», Израиль) – 9 (13,2%) пациентов.

Для обследования пациентов применялись следующие методы: клинические (сбор жалоб, анамнеза, осмотр), лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), инструментальные (электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости,

эзофагогастродуоденоскопия) методы исследования.

Клинико-демографические и лабораторные показатели пациентов с различными генотипами по CYP2C19 и ABCB1 суммированы в Таблицах 2.2 – 2.5.

Таблица 2.2

Клинико-демографические и лабораторные показатели пациентов с язвенной болезнью с различными генотипами по CYP2C19

Параметр	Все пациенты	Генотип по CYP2C19			Тест Крускала-Уоллиса
		НМ	БМ	ПМ+ММ	
Возраст, лет	53,3±15,0	52,7±15,8	52,6±16,2	55,2±12,5	p=0,81
Количество мужчин	26 (38,2%)	11 (16,1%)	8 (11,8%)	7 (10,3%)	p=1,00
Рост, м	1,66±0,1	1,66±0,1	1,66±0,1	1,65±0,1	p=0,89
Вес, кг	75,5±17,5	74,1±12,4	68,1±17,8	87,2±19,5	p=0,02
ИМТ, кг/м ²	27,5±6,5	27,0±5,3	24,8±6,0	31,9±7,1	p=0,02
Курение	12 (17,6%)	6 (8,8%)	3 (4,4%)	3 (4,4%)	p=0,92
Длительность ЯБ, лет	12,4±11,7	12,4±9,0	10,9±11,7	14,1±15,6	p=0,56
Гемоглобин, г/л	131,5±10,4	130,9±11,2	134,2±8,5	129,3±10,8	p=0,37
Лейкоциты, 10 ⁹ клеток/л	7,7±2,0	7,9±2,0	8,2±2,4	6,9±1,3	p=0,11
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л	259,4±58,1	261,1±56,2	253,8±52,8	262,8±68,8	p=0,80
Креатинин, мкмоль/л	82,6±10,3	83,0±9,8	80,4±10,0	84,3±11,5	p=0,40
Общий белок	73,5±7,3	72,5±7,5	72,8±5,7	75,8±8,2	p=0,38
АСТ, ЕД/л	22,6±6,7	21,8±7,0	24,8±5,6	21,4±7,1	p=0,21

АЛТ, ЕД/л	23,6±7,2	24,0±7,0	23,6±5,7	23,1±9,1	p=0,94
Общий Хс, ммоль/л	5,3±0,8	5,2±0,8	5,6±0,9	5,3±0,7	p=0,37
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,8	5,3±0,8	5,2±0,7	5,1±0,7	p=0,27

Примечание: НМ – нормальные метаболизаторы, БМ – быстрые метаболизаторы, ПМ+ММ – объединенная группа промежуточных и медленных метаболизаторов, ИМТ – индекс массы тела, ЯБ – язвенная болезнь.

Таблица 2.3

Клинико-демографические и лабораторные показатели пациентов с язвенной болезнью с различными генотипами по CYP2C19*2

Параметр	Все пациенты	Генотип по CYP2C19*2		Тест Манна-Уитни
		GG	GA+AA	
Возраст, лет	53,3±15,0	52,7±15,7	55,2±12,9	p=0,51
Количество мужчин	26 (38,2%)	20 (29,4%)	6 (8,8%)	p=1,00
Рост, м	1,66±0,1	1,66±0,1	1,64±0,1	p=0,41
Вес, кг	75,5±17,5	72,5±15,9	85,7±15,5	p=0,04
ИМТ, кг/м ²	27,5±6,5	26,2±5,7	31,9±7,4	p=0,02
Курение	12 (17,6%)	9 (13,2%)	3 (4,4%)	p=1,00
Длительность ЯБ, лет	12,4±11,7	11,6±10,1	14,9±15,8	p=0,66
Гемоглобин, г/л	131,5±10,4	132,3±10,1	129,0±11,0	p=0,26
Лейкоциты, 10 ⁹ клеток/л	7,7±2,0	8,0±2,2	7,0±1,2	p=0,08
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л	259,4±58,1	257,5±54,1	265,1±70,2	p=0,88
Креатинин, мкмоль/л	82,6±10,3	82,3±10,1	83,4±11,3	p=0,70

Общий белок	73,5±7,3	72,5±6,7	76,3±8,2	p=0,09
АСТ, ЕД/л	22,6±6,7	22,8±6,6	21,8±7,2	p=0,56
АЛТ, ЕД/л	23,6±7,2	23,8±6,4	23,2±9,4	p=0,99
Общий Хс, ммоль/л	5,3±0,8	5,3±0,9	5,3±0,7	p=0,79
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,8	5,2±0,8	5,1±0,7	p=0,33

Таблица 2.4

Клинико-демографические и лабораторные показатели пациентов с язвенной болезнью с различными генотипами по CYP2C19*17

Параметр	Все пациенты	Генотип по CYP2C19*17		Тест Манна-Уитни
		СС	СТ+ТТ	
Возраст, лет	53,3±15,0	54,1±14,4	52,0±16,1	p=0,75
Количество мужчин	26 (38,2%)	17 (25,0%)	9 (13,2%)	p=1,00
Рост, м	1,66±0,1	1,66±0,1	1,66±0,1	p=0,86
Вес, кг	75,5±17,5	76,4±14,9	74,1±21,7	p=0,38
ИМТ, кг/м ²	27,5±6,5	28,0±6,0	26,8±7,3	p=0,37
Курение	12 (17,6%)	9 (13,2%)	3 (4,4%)	p=0,52
Длительность ЯБ, лет	12,4±11,7	13,6±12,0	10,2±11,3	p=0,14
Гемоглобин, г/л	131,5±10,4	129,9±11,0	134,4±8,7	p=0,10
Лейкоциты, 10 ⁹ клеток/л	7,7±2,0	7,6±1,9	8,0±2,3	p=0,58
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л	259,4±58,1	264,2±61,0	250,6±52,4	p=0,30
Креатинин, мкмоль/л	82,6±10,3	83,1±10,5	81,6±10,1	p=0,50

Общий белок	73,5±7,3	73,8±8,0	72,8±5,9	p=0,47
АСТ, ЕД/л	22,6±6,7	21,6±7,1	24,3±5,6	p=0,10
АЛТ, ЕД/л	23,6±7,2	24,2±7,7	22,6±6,1	p=0,31
Общий Хс, ммоль/л	5,3±0,8	5,2±0,8	5,5±0,9	p=0,29
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,8	5,2±0,8	5,2±0,7	p=0,62

Таблица 2.5

Клинико-демографические и лабораторные показатели пациентов с язвенной болезнью с различными генотипами по ABCB1

Параметр	Все пациенты	Генотип по ABCB1		Тест Манна-Уитни
		СС	СТ+ТТ	
Возраст, лет	53,3±15,0	54,1±17,0	53,1±14,5	p=0,94
Количество мужчин	26 (38,2%)	6 (8,8%)	20 (29,4%)	p=1,00
Рост, м	1,66±0,1	1,64±0,1	1,67±0,1	p=0,23
Вес, кг	75,5±17,5	79,6±20,9	74,2±16,3	p=0,32
ИМТ, кг/м ²	27,5±6,5	29,9±8,6	26,7±5,5	p=0,29
Курение	12 (17,6%)	2 (2,9%)	10 (14,7%)	p=0,64
Длительность ЯБ, лет	12,4±11,7	13,5±17,0	12,1±10,0	p=0,72
Гемоглобин, г/л	131,5±10,4	130,7±15,0	131,7±8,6	p=0,97
Лейкоциты, 10 ⁹ клеток/л	7,7±2,0	8,1±2,0	7,6±2,0	p=0,42
Тромбоциты, 10 ⁹ клеток/л	259,4±58,1	262,9±59,8	258,4±58,1	p=0,91
Креатинин, мкмоль/л	82,6±10,3	86,0±11,3	81,6±9,9	p=0,16

Общий белок	73,5±7,3	74,3±8,8	73,2±6,8	p=0,75
АСТ, ЕД/л	22,6±6,7	21,1±6,1	23,0±6,9	p=0,40
АЛТ, ЕД/л	23,6±7,2	22,7±7,5	23,9±7,1	p=0,51
Общий Хс, ммоль/л	5,3±0,8	5,5±0,8	5,2±0,8	p=0,13
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,8	4,8±0,7	5,3±0,8	p=0,06

Были выявлены значимые различия между группами нормальных, быстрых и объединенной группой промежуточных и медленных метаболизаторов по весу и соответственно по индексу массы тела. Аналогичные различия по весу и индексу массы тела были получены между носителями и не-носителями CYP2C19*2. Значимых различий по клинико-демографическим и лабораторным показателям у носителей и не-носителей аллельного варианта CYP2C19*17 и полиморфизма C3435T ABCB1 выявлено не было.

В момент включения в исследование и спустя 1,5 месяца после начала лечения (при очном посещении либо по телефону) пациенты проходили анкетирование с использованием опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов), который был разработан отделом изучения качества жизни в Швеции [Svedlund J. et al., 1988; Dimenas E. et al., 1996] и представлен в Приложении. Русскоязычная версия опросника GSRS была валидизирована в 2000 году в Санкт-Петербурге Межнародным Центром исследования качества жизни и рекомендована для проведения популяционных исследований качества жизни пациентов гастроэнтерологического профиля в России [Новик А.А. и др., 2007]. Опросник включает оценку по 5 синдромам (диарейный, диспептический, констипационный, абдоминальной боли и рефлюксный) и общий балл (Таблица 2.6). В каждом вопросе даны семь вариантов ответа, за каждый ответ начисляется от 1 до 7 баллов. Чем большее общий балл, то есть сумма баллов по 15 вопросам,

тем ниже качество жизни пациента, обусловленное гастроэнтерологическими симптомами. Таким образом, минимальный общий балл по 5 синдромам опросника составляет 15, максимальный – 105 баллов. Общий балл по 5 синдромам затем делится на количество вопросов, чтобы получить средний балл за один вопрос (от 1 до 7).

Таблица 2.6

**Структура опросника GSRS по оценке качества жизни у
гастроэнтерологических пациентов**

	Количество вопросов	Минимальный балл	Максимальный балл
Диарейный синдром	3	3	21
Диспептический синдром	4	4	28
Констипационный синдром	3	3	21
Синдром абдоминальной боли	2	2	14
Рефлюксный синдром	3	3	21
Итого	15	15	105

У 35 (51,5%) пациентов, поступивших в инфекционное отделение, были установлены диагнозы инфекционных заболеваний: пищевая токсикоинфекция или кишечная инфекция – у 13 (37,1%) пациентов, острая респираторная вирусная инфекция – у 6 пациентов (17,1%), острый гепатит А – у 5 (14,3%) пациентов, рожа голени – у 3 (8,6%) пациентов, острая внебольничная пневмония – у 3 (8,6%) пациентов, хронический гепатит В – у 2 (5,7%) пациентов, хронический гепатит С – у 2 (5,7%) пациентов, лихорадка неясного генеза – у 1 (2,9%) пациента.

Остальные 33 (48,5%) пациента находились на амбулаторном (15 (22%) больных) или стационарном (18 (26,5%) больных) обследовании и лечении в

терапевтических отделениях.

Среди наиболее частых сопутствующих гастроэнтерологических заболеваний у пациентов обнаруживались гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (32,4% пациентов), хронический калькулёзный холецистит (11,8%), хронический некалькулёзный холецистит (10,3%), хронический панкреатит (48,5%), хронический гепатит В (4,4%), хронический гепатит С (3,0%). Наиболее распространенными сопутствующими негастроэнтерологическими заболеваниями у больных язвенной болезнью были артериальная гипертензия (38,2% пациентов), ишемическая болезнь сердца (26,5%), сахарный диабет 2 типа (22,1%), хронический пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни (14,7%). Структура сопутствующих заболеваний представлена в Таблице 2.7.

Таблица 2.7

**Структура сопутствующих заболеваний у пациентов
с язвенной болезнью**

Сопутствующие заболевания	Количество пациентов	Процент
Гастроэнтерологические		
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	22	32,4%
Хронический холецистит (калькулезный, некалькулезный)	15	22,1%
Хронический панкреатит	33	48,5%
Хронический вирусный гепатит	5	7,4%
Негастроэнтерологические		
Артериальная гипертензия	26	38,2%
Ишемическая болезнь сердца	18	26,5%
Сахарный диабет 2 типа	15	22,1%
Хронический пиелонефрит	10	14,7%

Аутоиммунный тиреоидит	7	10,3%
Бронхиальная астма	6	8,8%

Среди препаратов сопутствующей терапии, принимаемых пациентами, не было ингибиторов и индукторов CYP2C19.

Основные группы препаратов, которые пациенты с язвенной болезнью принимали вместе с омепразолом, представлены в Таблицах 2.8 – 2.11.

Таблица 2.8

Сопутствующая медикаментозная терапия пациентов с язвенной болезнью с различными генотипами по CYP2C19

Группа препаратов	Генотип по CYP2C19			Тест Фишера
	НМ	БМ	ПМ+ММ	
НПВП, АСК	9	6	9	p=0,32
Антимикробные средства	10	3	7	p=0,21
Спазмолитики	16	7	7	p=0,39
Ферментные препараты	19	12	10	p=0,95
Бета-адреноблокаторы	14	8	5	p=0,42
Ингибиторы АПФ, сартаны	10	5	5	p=0,84
Статины	7	3	4	p=0,80

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, АСК – ацетилсалициловая кислота.

Таблица 2.9

Сопутствующая медикаментозная терапия пациентов с язвенной болезнью с различными генотипами по CYP2C19*2

Группа препаратов	Генотип по CYP2C19*2		Тест Фишера
	GG	GA+AA	
НПВП, АСК	16	8	p=0,26
Антимикробные средства	13	7	p=0,24

Спазмолитики	23	7	p=1,00
Ферментные препараты	32	9	p=0,57
Бета-адреноблокаторы	22	5	p=0,40
Ингибиторы АПФ	15	5	p=1,00
Статины	10	4	p=1,00

Таблица 2.10

Сопутствующая медикаментозная терапия пациентов с язвенной болезнью с различными генотипами по CYP2C19*17

Группа препаратов	Генотип по CYP2C19*17		Тест Фишера
	СС	СТ+ТТ	
НПВП, АСК	15	9	p=0,80
Антимикробные средства	16	4	p=0,10
Спазмолитики	22	8	p=0,21
Ферментные препараты	26	15	p=1,00
Бета-адреноблокаторы	19	8	p=0,45
Ингибиторы АПФ	14	6	p=0,59
Статины	10	4	p=0,76

Не было выявлено значимых различий в приеме препаратов сопутствующей терапии между группами пациентов по генотипам CYP2C19, а также у носителей отдельных полиморфизмов по аллельным вариантам CYP2C19*2 и CYP2C19*17 (тест Фишера $p > 0,05$).

Таблица 2.11

Сопутствующая медикаментозная терапия пациентов с язвенной болезнью с различными генотипами по ABCB1

Группа препаратов	Генотип по ABCB1			Тест Фишера
	СС	СТ	ТТ	

НПВП, АСК	6	14	4	p=0,42
Антимикробные средства	0	11	9	p=0,04
Спазмолитики	7	15	8	p=1,00
Ферментные препараты	10	19	12	p=0,64
Бета-адреноблокаторы	3	14	10	p=0,12
Ингибиторы АПФ	3	12	5	p=0,65
Статины	4	6	4	p=0,73

Среди пациентов с генотипами по ABCB1 были выявлены значимые различия в приеме антимикробных препаратов у носителей генотипов CC, CT и TT (тест Фишера: 11,1 p=0,04). Не было выявлено значимых различий в приеме других препаратов сопутствующей терапии между группами пациентов по генотипам ABCB1 (тест Фишера p>0,05).

2.2 Характеристика исследований, включенных в мета-анализ

Целью мета-анализа было объединить результаты исследований, проведенных на популяции славян, чтобы ответить на следующий вопрос: «Влияет ли генотип по CYP2C19 на эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании стандартной тройной терапии с ИПП у взрослых пациентов - славян с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки?»

Поиск исследований для включения в мета-анализ проводился в марте 2016 года с использованием российских и международных баз данных. Поиск отечественных исследований проводился в базах Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) (www.elibrary.ru) и Google Академии (www.scholar.google.ru) по ключевым словам "CYP2C19", "ингибиторы протонной помпы", "язвенная болезнь" и "*Helicobacter pylori*" (56 статей в Google Академия) и "CYP2C19", "язвенная болезнь" и "*Helicobacter pylori*" (73 статьи в РИНЦ). Также проводился поиск в базе данных авторефератов диссертаций (29 рефератов в www.dissercat.com), ручной поиск в материалах журнала «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология» за 2014-2015 годы, а также высылались запросы

по электронной почте авторам статей, в которых имелся недостаток первичных данных.

Поиск зарубежных исследований на славянах проводился в зарубежной базе данных Medline PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) с применением ключевых слов «CYP2C19», «cytochrome P450» «proton pump inhibitor», «*Helicobacter pylori*». В результате было получено 245 статей, из них при применении ограничения только на клинические исследования («Clinical trial») было получено 95 исследований, которые были просмотрены на предмет соответствия критериям включения.

Критериями включения в мета-анализ были: оригинальное исследование, возраст обследуемых старше 18 лет, подтвержденный диагноз язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки у включенных в исследование пациентов, подтверждение ассоциации язвенной болезни с *H.pylori*, наличие результатов генотипирования по CYP2C19 с определением CYP2C19*2, CYP2C19*3 аллельных вариантов, применение схемы стандартной тройной терапии, наличие результатов эрадикации в группах с различными полиморфизмами по CYP2C19, проведение исследования на популяции славян (Россия, Украина, Белоруссия, Польша, Болгария, Сербия, Чехия, Словакия, Словения, Хорватия, Черногория). Критериями исключения служили: обзорные статьи, представление результатов исследований в относительных величинах (в процентах) вместо абсолютных численных первичных данных, дублирующие публикации.

В результате поиска релевантных исследований для включения в мета-анализ было отобрано 4 работы, насчитывающие 622 пациента с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, опубликованные в период с 2008 по 2015 год, из которых три представлено российскими исследованиями и одно – исследованием из Польши [Елохина Е.В. и др., 2015; Оганесян Т.С., 2008; Корнюков Г.В., 2008; Gawrońska-Szklarz B. et al., 2010].

В исследованиях, включенных в мета-анализ, диагноз язвенной болезни устанавливался по данным эзофагогастродуоденоскопии, обнаружение *H. pylori*

проводилось как минимум двумя методами (быстрый уреазный тест и гистобактериоскопия). Контроль эрадикации проводился как минимум двумя методами (быстрый уреазный тест и гистобактериоскопия). В исследовании Корнюкова Г.В. дополнительно к вышеуказанным методам применялась цитологическая диагностика *H. pylori* как для первичного обнаружения *H. pylori*, так и для контрольного обследования. В польском исследовании для контроля эрадикации применялся комплекс из трёх методов обнаружения *H. pylori*: быстрый уреазный тест, гистобактериоскопия и ^{13}C -дыхательный тест.

В трёх российских исследованиях применялась эрадикационная схема, состоящая из ингибитора протонной помпы (омепразол – 400 пациентов, лансопразол – 52 пациента, эзомепразол – 31 пациентов) в стандартных дозах (омепразол – 20 мг, лансопразол – 30 мг, эзомепразол – 20 мг) 2 раза в сутки, амоксициллина 1000 мг 2 раза в сутки и кларитромицина 500 мг 2 раза в сутки, назначаемая на 7-10 дней. В польском исследовании, где участвовало 139 пациентов, использовалась следующая схема эрадикации на 7 дней: пантопразол 40 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки, метронидазол 500 мг 2 раза в сутки.

В трёх российских исследованиях определялись аллельные варианты CYP2C19*2 и CYP2C19*3. В польском исследовании дополнительно изучался CYP2C19*17 аллельный вариант. В связи с невозможностью дифференцировать быстрых метаболизаторов в российских исследованиях, пациенты были разделены на три группы по результатам генотипирования по CYP2C19: нормальные метаболизаторы (генотипы: CYP2C19*1/*1, CYP2C19*17/*17 и CYP2C19*1/*17), промежуточные метаболизаторы (генотипы: CYP2C19*1/*2 и CYP2C19*2/*17), медленные метаболизаторы (генотип CYP2C19*2/*2). Фактически группа нормальных метаболизаторов также включила в себя пациентов с генотипом быстрых метаболизаторов.

Информация о включенных исследованиях суммирована в Таблице 2.12.

Таблица 2.12

Обзор исследований, включенных в мета-анализ

Авторы исследования	Схема терапии	Количество пациентов	Генотип по CYP2C19 (эрадикация успешна/всего)		
			НМ	ПМ	ММ
Оганесян Т.С.	ОАК	78	43/66	9/11	1/1
Корнюков Г.В.*	ОАК, ЛАК, ЭАК	153	61/86	48/62	5/5
Gawrońska- Szklarz В. с соавт.	ПАМ	139	75/106	26/31	2/2
Елохина Е.В. с соавт.**	ОАК	252	156/228		23/24

Примечание: О – омепразол, Л – лансопразол, Э – эзомепразол, П – пантопразол,

А – амоксициллин, К – кларитромицин, М – метронидазол, НМ-нормальные

метаболизаторы, ПМ – промежуточные метаболизаторы,

ММ – медленные метаболизаторы.

*Включена выборка только по европеоидам.

**Включена выборка пациентов, принимающих омепразол.

Результаты эрадикации *H.pylori* в зависимости от генотипа по CYP2C19 были представлены в двух российских (за исключением работы Елохиной Е.В. с соавт.) и в польском исследованиях. В работе Елохиной Е.В. с соавт. представлены результаты эрадикации *H.pylori* в объединенной группе нормальных (у автора называются «быстрыми») и промежуточных метаболизаторов, в связи с чем использование материалов данной работы было ограничено. Также в указанной работе имеются первичные данные лишь для подгруппы омепразола, в то время как данные по подгруппам рабепразола и эзомепразола представлены в процентах и также не могут учитываться в данном мета-анализе.

2.3 Характеристика пациентов, включенных в популяционную часть

В популяционную часть работы было включено 971 заключение фармакогенетического тестирования по CYP2C19, выполненное в течение двух лет (октябрь 2011 года – октябрь 2013 года), у российских больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, обратившихся за медицинской помощью в Москве. Среди пациентов было 428 (44%) мужчин и 543 (56%) женщины в возрасте от 15 до 88 лет. Средний возраст пациентов составил $44,6 \pm 11,9$ лет.

2.4 Определение полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1

Выбор генов-кандидатов для фармакогенетического тестирования пациентов был обусловлен ключевой ролью изофермента CYP2C19 в метаболизме ингибиторов протонной помпы, противоречивыми результатами исследования клинического значения полиморфизмов гена CYP2C19 у пациентов, принимающих ИПП, и доказанным влиянием полиморфизмов гена CYP2C19 на фармакокинетику ИПП, а также значением гликопротеина P на этапе всасывания ингибиторов протонной помпы в кишечнике и влиянием гена ABCB1 на экспрессию гликопротеина P на поверхности энтероцитов, противоречивыми результатами исследования клинического значения полиморфизма C3435T гена ABCB1 у пациентов, принимающих ИПП.

У каждого пациента, включенного в исследование, проводился забор 6 мл цельной крови из локтевой вены в вакуумную пробирку «DNK» (Sunphoria Co. Ltd, Тайвань) с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом (К2-ЭДТА). Забор крови производился независимо от приема пищи и длительности лечения. Пробирки с кровью замораживались при температуре -70° по Цельсию до проведения анализа.

Для выделения ДНК из образцов цельной крови, собранных в пробирки, содержащие ЭДТА, применялся набор реагентов для выделения ДНК на сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Набор состоял из лизирующего раствора (реагент для лизиса клеток), отмывочных растворов 1 и 2 (реагенты для отмывки сорбента),

сорбента (реагент для сорбции ДНК), элюирующего раствора (раствор для растворения ДНК).

Выделение ДНК проводилось в боксах микробиологической безопасности «Ламинар-С» (ЗАО «Ламинарные системы», Россия) в четыре этапа:

1. Внесение образца;
2. Лизис материала и сорбция ДНК;
3. Отмывка сорбента от ингибиторов;
4. Элюция ДНК.

В пробирку объемом 2 мл вносилось 100 мкл образца. Затем в пробирку вносилось 300 мкл лизирующего раствора, содержимое перемешивалось на встряхивателе для микропробирок, подогревалось в термостате при 65° по Цельсию в течение 5 минут, краткосрочно центрифугировалось на центрифуге для микропробирок для сбрасывания капель с крышки пробирки. В пробирку добавлялось 30 мкл сорбента, содержимое перемешивалось на встряхивателе для микропробирок, оставлялось на 2 минуты в штативе, после чего снова перемешивалось на встряхивателе для микропробирок и оставлялось на 2 минуты в штативе. Затем проводилось центрифугирование пробирки при скорости 5 тысяч оборотов в течение 30 секунд, надосадочная жидкость удалялась с помощью вакуумного отсасывателя. К осадку добавлялось 300 мкл отмывочного раствора 1 и перемешивалось на встряхивателе для микропробирок. Затем проводилось центрифугирование пробирки при скорости 5 тысяч оборотов в течение 30 секунд, надосадочная жидкость удалялась с помощью вакуумного отсасывателя. К осадку добавлялось 500 мкл отмывочного раствора 2 и перемешивалось на встряхивателе для микропробирок. Затем проводилось центрифугирование пробирки при скорости 5 тысяч оборотов в течение 30 секунд, надосадочная жидкость удалялась с помощью вакуумного отсасывателя. К осадку повторно добавлялось 500 мкл отмывочного раствора 2 и перемешивалось на встряхивателе для микропробирок. Затем проводилось центрифугирование пробирки при скорости 5 тысяч оборотов в течение 30 секунд, надосадочная жидкость удалялась с помощью вакуумного отсасывателя.

Затем сорбент подсушивался в термостате при 65° по Цельсию в течение 15 минут. К осадку добавлялось 100 мкл элюирующего раствора, содержимое перемешивалось на встряхивателе для микропробирок, подогревалось в термостате при 65° по Цельсию в течение 5 минут, центрифугировалось при 13 тысячах оборотов в течение 2 минут. Надосадочная жидкость, содержащая ДНК, переносилась в чистую пробирку.

Для определения полиморфизмов CYP2C19*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), CYP2C19*17 (C-806T, rs12248560) и ABCB1 (C3435T, rs1045642) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени применялся набор реагентов «ФармакоГенетика Клопидогрел» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) на детектирующем амплификаторе DTlite (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). В состав набора входили четыре смеси для амплификации (ABCB1: 3435C>T, CYP2C19: 681G>A *2, CYP2C19: 636G>A *3, CYP2C19: -806C>T *17), ПЦР-буфер, Taq-АТ полимеразы и минеральное масло.

Набор подразумевает одновременную детекцию, а именно в одной пробирке определяются два аллельных варианта каждого генетического полиморфизма. Для определения четырех генетических полиморфизмов у одного пациента требуется подготовить четыре пробирки для амплификации, содержащие смесь компонентов для амплификации и образцы выделенной ДНК данного пациента.

Пробирки со смесью для амплификации, ПЦР-буфером и Taq-АТ полимеразой перемешивались на встряхивателе для микропробирок в течение 5 секунд, затем центрифугировались в течение 3 секунд на центрифуге для микропробирок. В промаркированные пробирки вносилось по 20 мкл соответствующей смеси для амплификации отдельным наконечником для каждого полиморфизма. В отдельной пробирке готовилась смесь из ПЦР-буфера и Taq-АТ полимеразы в соотношении 10 мкл ПЦР-буфера на 0,5 мкл Taq-АТ полимеразы с учетом количества анализируемых образцов, содержимое пробирки перемешивалось на встряхивателе для микропробирок в течение 5 секунд, затем центрифугировалось в течение 3 секунд на центрифуге для микропробирок. В

каждую пробирку со смесью для амплификации добавлялось по 10 мкл смеси из ПЦР-буфера и Taq-АТ полимеразы. Затем в каждую пробирку добавлялось по 20 мкл минерального масла, крышки пробирок закрывались для предотвращения контаминации.

В пробирки вносилось по 5 мкл жидкости, содержащей ДНК, смесь центрифугировалась в течение 3 секунд на центрифуге для микропробирок. В пробирку отрицательного контроля вносилось 5 мкл отрицательного контрольного образца, прошедшего этап выделения ДНК, смесь центрифугировалась в течение 3 секунд на центрифуге для микропробирок.

Все пробирки устанавливались в блок детектирующего амплификатора DTlite, запускалось программное обеспечение, указывалось количество и идентификаторы образцов, в том числе отрицательных контролей, отмечалось расположение пробирок на матрице термоблока в соответствии с их установкой, проводилась полимеразная цепная реакция. ПЦР проводилось программным обеспечением автоматически. Программа амплификации для всех полиморфизмов включала: начальную денатурацию в течение 3 минут при температуре 95° по Цельсию, последующая денатурация в течение 15 секунд при температуре 95° по Цельсию с повторением 40 циклов, отжиг в течение 40 секунд при температуре 63° по Цельсию, регистрацию и учет результатов.

Использование двух флуоресцентных зондов, меченных флуоресцентными красителями FAM и HEX соответственно, позволяет определить соотношение экспрессии полиморфизма гена к «диному» гену в одной реакционной смеси для одной и той же пробы. Детекция флуоресцентного сигнала от каждого красителя происходит в определенном для него диапазоне – канале. Каналы детекции аллельных вариантов и интерпретация генотипов представлены в Таблицах 2.13, 2.14.

Таблица 2.13

Каналы детекции аллельных вариантов ABCB1 и CYP2C19

Название смеси для амплификации	FAM	HEX
ABCB1: 3435C>T	T	C
CYP2C19: 681 G>A *2	G	A
CYP2C19: 636 G>A *3	G	A
CYP2C19: -806C>T *17	C	T

Примечание: адаптировано из инструкции по применению набора реагентов

ФармакоГенетика Клопидогрел ООО «ДНК-Технология»

Таблица 2.14

Интерпретация генотипов ABCB1 и CYP2C19

Полиморфизм	Гомозигота FAM/ FAM	Гомозигота HEX/ HEX	Гетерозигота FAM/ HEX
ABCB1: 3435C>T	TT	CC	CT
CYP2C19: 681 G>A *2	GG	AA	GA
CYP2C19: 636 G>A *3	GG	AA	GA
CYP2C19: -806C>T *17	CC	TT	CT

Примечание: адаптировано из инструкции по применению набора реагентов

ФармакоГенетика Клопидогрел ООО «ДНК-Технология»

Таким образом, в результате проведенного исследования для каждого пациента составлялось заключение по генотипу ABCB1 и CYP2C19. По ABCB1 (C3435T, rs1045642) генотипирование позволяет дать одно из трёх заключений: «нормальная» гомозигота с генотипом CC, гетерозигота с полиморфизмом с генотипом CT, гомозигота по полиморфизму с генотипом TT. По CYP2C19 заключение по трём точкам CYP2C19*2 (G681A, rs4244285), CYP2C19*3 (G636A, rs4986893), CYP2C19*17 (C-806T, rs12248560) обычно представлено одним из нижеуказанных вариантов (Таблица 2.15).

Таблица 2.15

**Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования по
CYP2C19**

CYP2C19*2 (G681A)	CYP2C19*3 (G636A)	CYP2C19*17 (C-806T)	Генотип CYP2C19
GG	GG	CC	CYP2C19*1/*1
GG	GG	CT	CYP2C19*1/*17
GG	GG	TT	CYP2C19*17/*17
GA	GG	CT	CYP2C19*2/*17
GA	GG	CC	CYP2C19*1/*2
AA	GG	CC	CYP2C19*2/*2
GG	GA	CT	CYP2C19*3/*17
GG	GA	CC	CYP2C19*1/*3
GA	GA	CC	CYP2C19*2/*3
GG	AA	CC	CYP2C19*3/*3

По скорости метаболизма ингибиторов протонной помпы пациенты с известным генотипом по CYP2C19 могут быть отнесены к нормальным, быстрым, промежуточным или медленным метаболизаторам в соответствии с классификацией Голландской рабочей группы по фармакогенетике Королевской Голландской ассоциации клинических фармацевтов (Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline of the Royal Dutch Pharmacists Association) [Swen J.J. et al., 2011] (Таблица 2.16).

Таблица 2.16

**Классификация носителей генотипов CYP2C19 по скорости метаболизма
ИПП**

Фенотип по CYP2C19	Генотип по CYP2C19
Нормальные метаболизаторы	CYP2C19*1/*1

Промежуточные метаболиты	CYP2C19*1/*2
	CYP2C19*2/*17
	CYP2C19*1/*3
	CYP2C19*3/*17
Медленные метаболиты	CYP2C19*2/*2
	CYP2C19*3/*3
	CYP2C19*2/*3
Быстрые метаболиты	CYP2C19*1/*17
	CYP2C19*17/*17

2.5 Фенотипирование CYP2C19 в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией

Забор мочи у 59 пациентов осуществлялся утром между 8 и 9 часами утра после трёх дней приема омепразола дважды в день непосредственно перед очередным приемом препарата натошак на четвертый день приёма либо более поздний день лечения. Пробы мочи объемом 10,5 мл от 59 пациентов отбирались из контейнера для сбора мочи в пластиковые пробирки RusTech (ООО "МК РУСТЕК", Россия) без реагентов и замораживались при температуре -70° по Цельсию до проведения анализа.

Точка забора мочи была выбрана эмпирически в связи с достижением пяти периодов полувыведения омепразола и вероятным достижением равновесной концентрации препарата у пациентов в крови. У части пациентов сбор мочи проводился позже, на 5-15 день приёма омепразола, опираясь на допущение о том, что после достижения равновесной концентрации омепразола в крови его выведение сохраняется на постоянном уровне и отношение концентрации омепразола к концентрации метаболита в моче остается неизменным.

Известно, что период полувыведения у омепразола составляет около 60 минут, тем не менее, терапевтический эффект обусловлен не наличием должной концентрации в плазме крови, а необратимым блокированием фермента, и

прекращается при расщеплении заблокированных протонных помп и встраивании вновь синтезированных молекул фермента в мембрану. Время полужизни молекулы протонной помпы в мембране составляет около 40 часов [Лопина О.Д. и др., 2016].

Для хроматографирования полученных проб применяли колонку Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD 100 x 2,1 мм, 1,8 мкм с предколонкой Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 12,5 x 2,1 мм, 5 мкм. С целью разделения исследуемых аналитов было необходимо разработать методику градиентного элюирования. Были опробованы различные составы подвижной фазы (ацетонитрил: 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде, метанол: фосфатный буфер (pH=5,4), 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле: 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде).

В Таблице 2.17 приведены хроматографические условия разработанной методики.

Таблица 2.17

**Хроматографические условия для определения омепразола и
5-гидроксиомепразола в моче**

Параметр	Условия
Хроматограф:	Agilent 1290 Infinity
Колонка:	Agilent Eclipse XDB-C18, 2,1*50 мм, 1,8 мкм
Режим работы термостата колонки	50 °C
Подвижная фаза:	Компонент А: раствор 5 мМ аммония формиата в 0,01% растворе муравьиной кислоты в воде Компонент В: 0,01 % муравьиной кислоты в ацетонитриле
Скорость потока подвижной фазы:	0,4 мл/мин

Элюирование:	Градиентное		
	Время, мин	Компонент А, % (V/V)	Компонент В, % (V/V)
	0	90	10
	1,5	90	10
	2	80	40
	8,5	30	70
	12	95	5
	14	90	10
Объем вводимой пробы:	10 мкл		
Приблизительные времена удерживания исследуемых веществ, мин:	Омепразол – 3,5; 5-гидроксиомепразол – 4,3 карбамазепин (внутренний стандарт) – около 7,2;		
Время анализа:	14 мин		
Параметры масс-детектирования:	Ионизация: ESI Напряжение на капилляре: 3500 В Температура ионной трубки: 350°C Температура ионизационной камеры: 400°C Вспомогательный газ: 10 л/мин Газ периферийного слоя: 11 л/мин Сметающий газ: 3 л/мин Давление газа в ячейке соударений: 2,0 мТорр		

Параметры MRM-переходов:	Аналит	Полярность	Ион-прекурсор (m/z)	Дочерний ион (m/z)	Энергия соударения, В
	Омепразол	+	346,1	346,1	30
	5-гидрокси-омепразол	+	362,1	362,1	30
	Карбамазепин (BC)	+	237,1	194,0	30

Метаболическая активность изофермента CYP2C19 оценивалась по отношению концентрации основного метаболита 5-гидроксиомепразола, который образуется под действием CYP2C19, к омепразолу в моче. Чем больше оказывалось метаболическое отношение 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче, тем выше считалась активность изофермента CYP2C19.

2.6 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных по клинической и популяционной частям работы проводилась с помощью пакета SPSS Statistics 22 (IBM, США).

Для оценки нормальности распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Среднее и стандартное отклонение использовались для описания переменных с нормальным распределением. Медиана и 25%-75% квартили использовались для описания переменных с ненормальным распределением. Для оценки достоверности различий независимых переменных при ненормальном распределении признака использовались непараметрические методы (критерии Манна-Уитни и Крускала-Уоллиса) Для оценки различий качественных признаков использовался точный критерий Фишера. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверялось с использованием точного критерия Фишера. Критерий Уилкоксона использовался

для сравнения двух связанных выборок. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Статистическая обработка для мета-анализа проводилась в программе Review Manager версии 5.3. Для каждой генетической группы была оценена гетерогенность между отобранными исследованиями с помощью параметра I^2 , который не зависит от количества исследований и показывает неоднородность данных. При $I^2 \geq 50\%$ гетерогенность принималась как значительная, требующая пересмотра списка включенных в анализ исследований. Оценка отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (95% CI) для эффективности эрадикации *H. pylori* осуществлялась с помощью модели постоянных эффектов при отсутствии достоверной гетерогенности, в противном случае использовалась модель случайных эффектов. Для большинства исследований группа нормальных метаболизаторов принималась как контрольная, в остальных случаях за контрольную принималась группа с предполагаемо более быстрым метаболизмом ИПП.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты генотипирования пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки по CYP2C19 и ABCB1

Среди 68 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих омепразол, 30 (44,1%) оказались нормальными метаболизаторами, 20 (29,4%) – быстрыми метаболизаторами, 16 (23,5%) – промежуточными метаболизаторами и 2 (3%) – медленными метаболизаторами. Результаты генотипирования пациентов представлены в Таблице 3.1 и Рисунке 3.1.

Таблица 3.1

Распределение полиморфизмов по CYP2C19 среди российских пациентов с язвенной болезнью

Фенотип по CYP2C19	Генотип по CYP2C19	Количество пациентов	Частота, %
Нормальные метаболизаторы	*1/*1	30	44,1
Промежуточные метаболизаторы	*1/*2	12	17,6
	*2/*17	3	4,4
	*3/*17	1	1,5
Медленные метаболизаторы	*2/*2	2	3,0
Быстрые метаболизаторы	*1/*17	18	26,5
	*17/*17	2	2,9
Итого		68	100,0

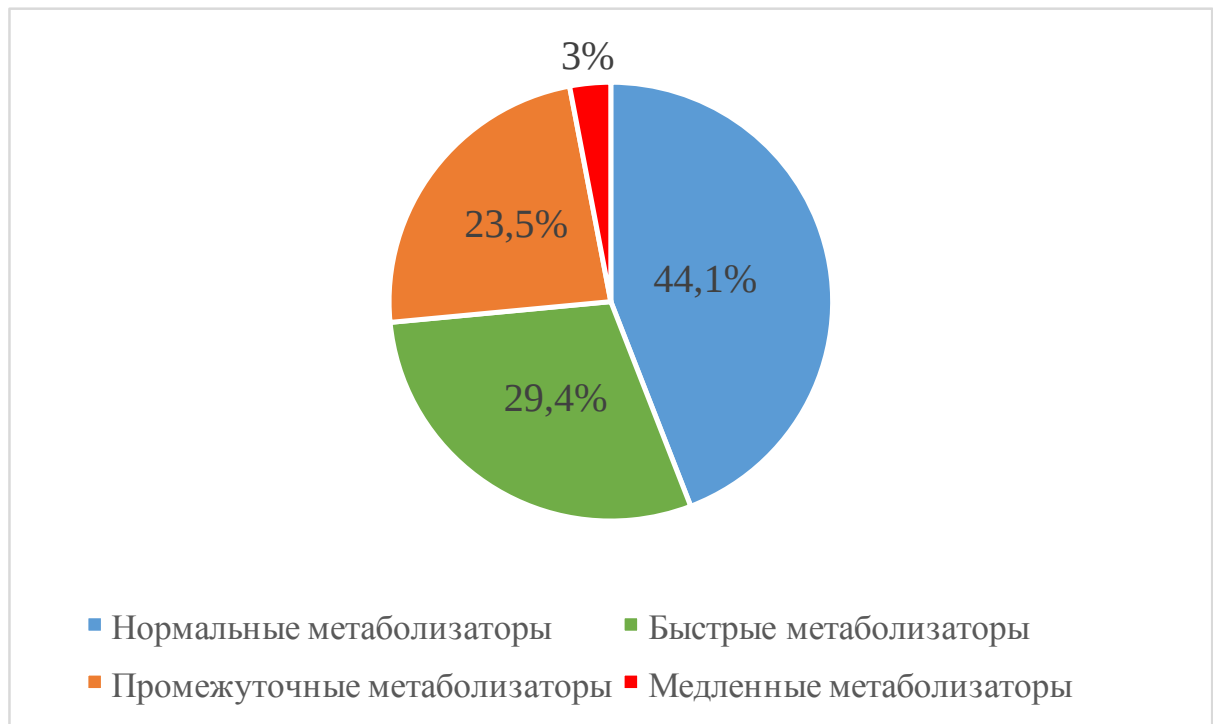


Рисунок 3.1 – Распределение генотипов по CYP2C19 у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Обнаруженные частоты генотипов, представленные в Таблице 3.1, соответствовали ожидаемым по уравнению Харди-Вайнберга, $p > 0,05$ (CYP2C19*2: $\chi^2 = 0,46$, $p = 0,50$; CYP2C19*3: $\chi^2 = 0,004$ $p = 0,95$; CYP2C19*17: $\chi^2 = 0,14$ $p = 0,70$), что свидетельствует о том, что распределение частоты генотипов в данной выборке пациентов отражает их распределение в популяции в целом. Таким образом, отсутствие статистически значимых различий между частотами аллелей и генотипов выборки и расчетных ожидаемых показателей говорит о соответствии закону Харди-Вайнберга о поддержании постоянства генотипов из поколения в поколение.

Результаты распределения генотипов пациентов представлены в Таблице 3.2.

Таблица 3.2

Распределение генотипов CYP2C19 по частоте у пациентов с язвенной болезнью

Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов	Частота, %	Равновесие Харди-Вайнберга
CYP2C19*2	GG	51	75	p=0,50
	GA	15	22,1	
	AA	2	2,9	
CYP2C19*17	CC	44	64,7	p=0,70
	CT	22	32,4	
	TT	2	2,9	
CYP2C19*3	GG	67	98,5	p=0,95
	GA	1	1,5	
	AA	0	0	

Частота встречаемости аллельного варианта CYP2C19*17 составила 19,1%. Распространённость медленных аллельных вариантов составила для CYP2C19*2 – 14,0%, для CYP2C19*3 – 0,7%. Распределение аллелей по частоте представлено в Таблице 3.3 и Рисунке 3.2.

Таблица 3.3

Распределение аллелей CYP2C19 по частоте у пациентов с язвенной болезнью

Полиморфизм	Аллели	Число аллелей	Частота, %
CYP2C19*2	G	117	86,0
	A	19	14,0

CYP2C19*17	C	110	80,9
	T	26	19,1
CYP2C19*3	G	135	99,3
	A	1	0,7

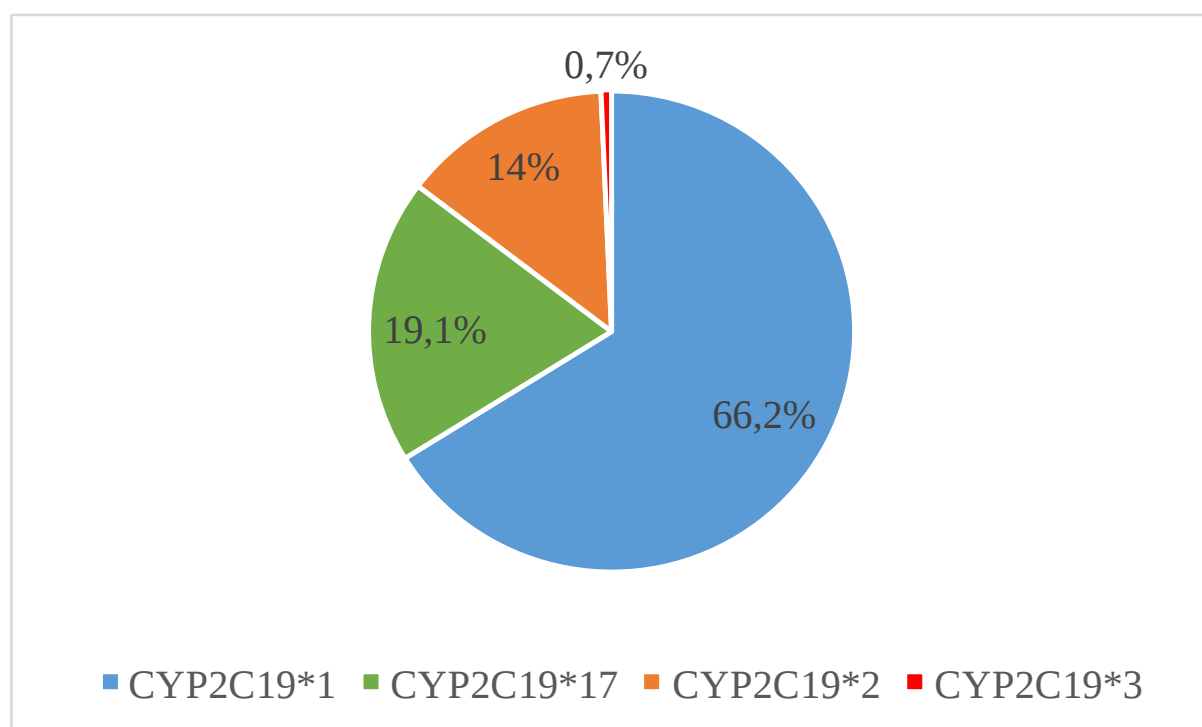


Рисунок 3.2 – Распределение аллельных вариантов по CYP2C19 у 68 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Среди 68 пациентов с язвенной болезнью генотип CC по полиморфизму C3435T ABCB1 был обнаружен у 15 (22,0%) пациентов, генотип CT – у 35 (51,5%) пациентов, генотип TT – у 18 (26,5%) пациентов (Таблица 3.4). Частоты генотипов соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,07$, $p=0,80$) что свидетельствует о том, что распределение генотипов в данной выборке пациентов отражает их распределение в популяции в целом. Частота встречаемости аллельного варианта T гена ABCB1 составила 52%.

Таблица 3.4

Распределение по полиморфизму C3435T ABCB1 у пациентов с язвенной болезнью

Полиморфизм	Генотип	Количество пациентов	Частота, %	Равновесие Харди-Вайнберга
C3435T ABCB1	CC	15	22,0	p=0,80
	CT	35	51,5	
	TT	18	26,5	

3.2 Оценка взаимосвязи между фенотипированием и генотипированием CYP2C19 у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Метаболическое отношение 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче было определено у 59 пациентов. Результаты фенотипирования CYP2C19 по 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче у больных язвенной болезнью, генотипированных по CYP2C19, представлены на Рисунке 3.3.

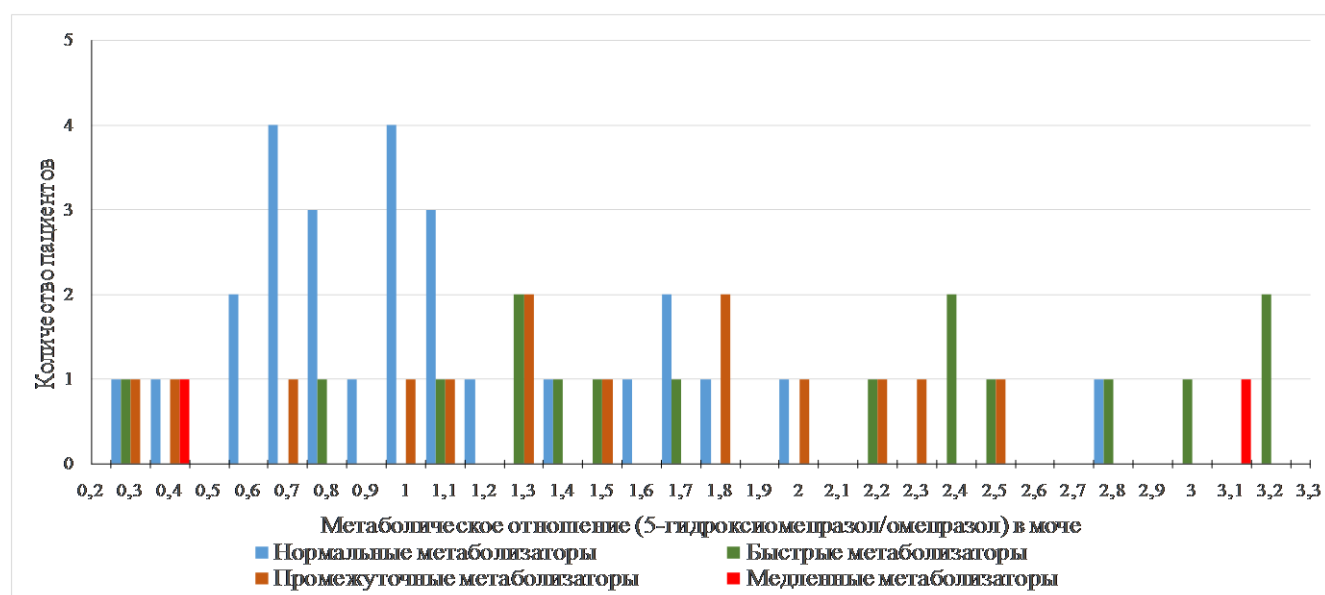


Рисунок 3.3 – Результаты фенотипирования пациентов с язвенной болезнью по CYP2C19 по отношению 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче во взаимосвязи с результатами генотипирования по CYP2C19.

Метаболическое отношение 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче оказалось наибольшим у пациента с генотипом быстрого метаболизатора CYP2C19*1/*17 и составило 3,24. Наименьшее метаболическое отношение обнаружено у пациента с генотипами нормального метаболизатора – 0,26. Описательная статистика для метаболического отношения 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче у нормальных, быстрых, промежуточных и медленных метаболизаторов по CYP2C19 представлена в Таблице 3.5 и на Рисунке 3.4.

Таблица 3.5

Метаболическое отношение (5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче у носителей различных фенотипов, предсказанных по генотипу по CYP2C19

Фенотип, предсказанный по генотипу CYP2C19	Метаболическое отношение в моче				
	Количество пациентов	Медиана	Квартили 25%–75%	Максимум	Минимум
Нормальные метаболизаторы	27	1,03	0,69–1,36	2,77	0,26
Быстрые метаболизаторы	16	1,95	1,33–2,68	3,24	0,28
Промежуточные метаболизаторы	14	1,40	0,92–2,04	2,50	0,33
Медленные метаболизаторы	2	1,74	–	3,05	0,42
Промежуточные и медленные метаболизаторы	16	1,40	0,78–2,13	3,05	0,42
Все пациенты	59	1,26	0,82–1,99	3,24	0,26

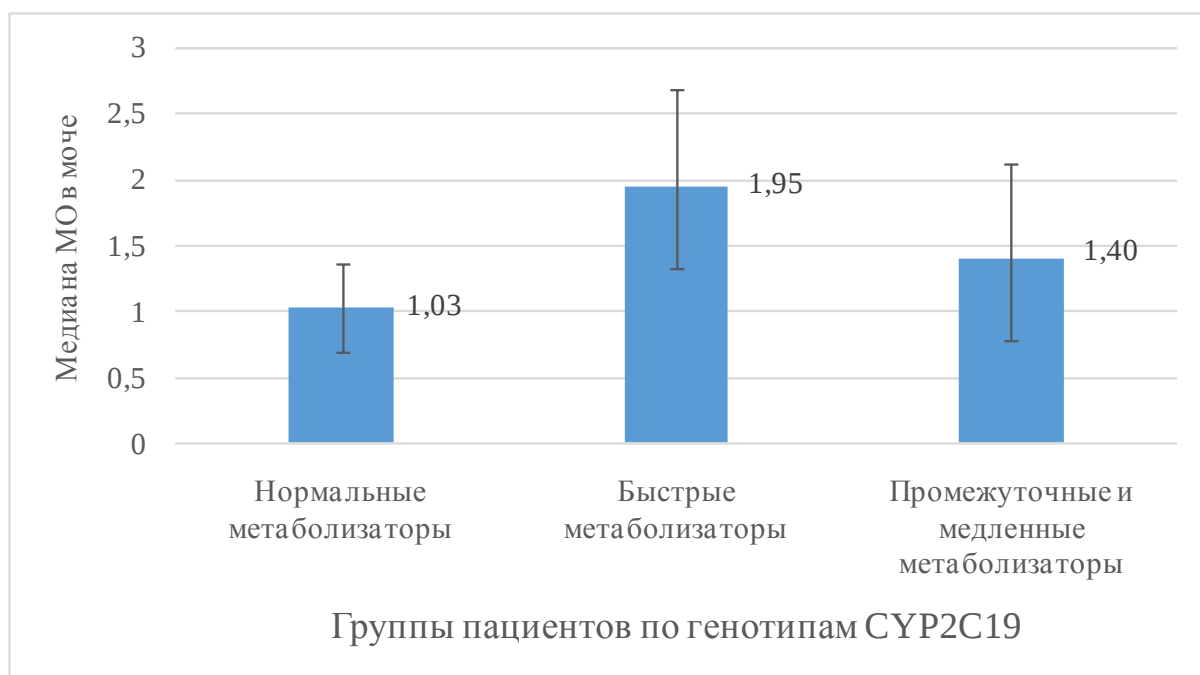


Рисунок 3.4 – Медиана метаболического отношения 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче у пациентов с различными генотипами по CYP2C19.

Было обнаружено статистически достоверное различие по метаболическому отношению (5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче (тест Манна-Уитни) между нормальными и быстрыми метаболизаторами ($p=0,001$), а также при множественном сравнении в тесте Крускала-Уоллиса ($p=0,005$) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6

Различия в метаболическом отношении (5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче у носителей различных фенотипов, предсказанных по генотипу по CYP2C19

Группы по фенотипу, предсказанному по генотипу CYP2C19	Различия по метаболическому отношению в моче
НМ vs БМ	$p=0,001$
ПМ+ММ vs НМ	$p=0,105$

БМ vs ПМ+ММ	p=0,132
НМ vs БМ vs ПМ+ММ	p=0,005

Примечание: НМ – нормальные метаболизаторы, БМ – быстрые метаболизаторы, ПМ+ММ – объединенная группа промежуточных и медленных метаболизаторов

Не было обнаружено связи между торговым названием препарата омепразол, который принимали пациенты, и метаболическим отношением 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче (тест Крускала-Уоллиса: $\chi^2=2,9$, p=0,40) (Таблица 3.7).

Таблица 3.7

**Торговое название препарата омепразол и метаболическое отношение
(5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче**

Торговое название омепразола	Количество пациентов	Метаболическое отношение (медиана)	Тест Крускала- Уоллиса
Омез	11	1,51	p=0,40
Омепразол Промед	14	1,52	
Омепразол Синтез	30	1,08	
Омепразол Тева	4	1,37	

Не было обнаружено связи между длительностью приема омепразола до отбора проб мочи и метаболическим отношением 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче (тест Манна-Уитни: U=239 p=0,70) (Таблица 3.8).

Таблица 3.8

Длительность приема омепразола перед определением метаболического отношения (5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче

Длительность приема омепразола	Метаболическое отношение (медиана)	Тест Манна-Уитни
3 дня	1,26	p=0,70
Более 3 дней	1,20	

Не было обнаружено связи между дозой омепразола и метаболическим отношением 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче (тест Манна-Уитни: U=194 p=0,17) (Таблица 3.9).

Таблица 3.9

Доза омепразола, назначенная пациентам, и метаболическое отношение (5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче

Доза омепразола	Метаболическое отношение (медиана)	Количество пациентов	Тест Манна-Уитни
20 мг 2 раза в сутки	1,11	48	p=0,17
20 мг 1 раз в сутки, 40 мг 2 раза в сутки	1,42	11	

При разделении пациентов на группы по носительству полиморфизма CYP2C19*2 (пациенты с генотипом GG – без полиморфизма и объединенная группа пациентов с генотипами GA и AA – носители полиморфизма) не было получено достоверных различий по метаболическому отношению 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче в тесте Манна-Уитни (U=319, p=0,85) (Таблица 3.10 и Рисунок 3.5).

**Различия в метаболическом отношении
(5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче у носителей генотипов
по аллельному варианту CYP2C19*2**

	Генотип по CYP2C19*2		Тест Манна-Уитни
	GG	GA+AA	
Метаболическое отношение (медиана, квартили 25%-75%)	1,17 (0,82–1,82)	1,28 (0,71–2,17)	p=0,85
Объем выборки	44	15	

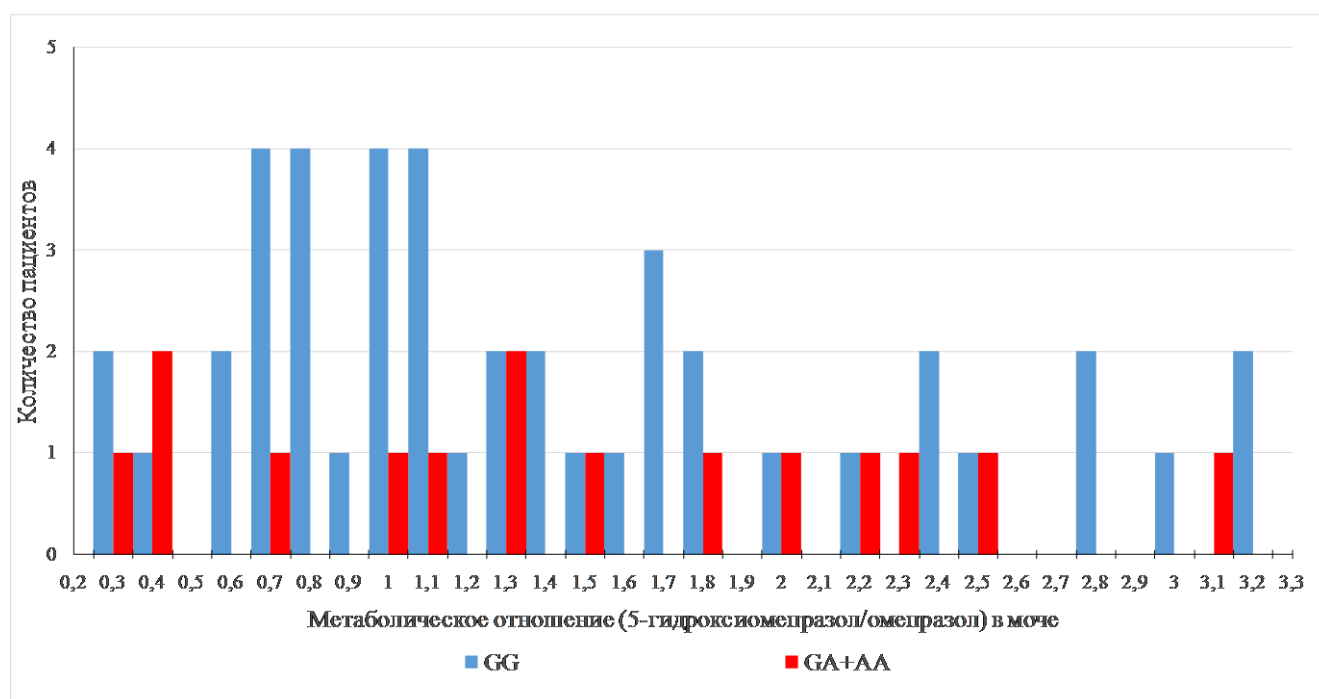


Рисунок 3.5 – Результаты фенотипирования пациентов с язвенной болезнью по CYP2C19 по отношению 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче во взаимосвязи с результатами генотипирования по CYP2C19*2.

При разделении пациентов на группы по носительству полиморфизма CYP2C19*17 (пациенты с генотипом CC – без полиморфизма и объединенная группа пациентов с генотипами CT и TT – носители полиморфизма) были получены достоверные различия по метаболическому отношению 5-

гидроксиомепразол/омепразол в моче в тесте Манна-Уитни ($U=220$, $p=0,006$) (Таблица 3.11 и Рисунок 3.6).

Таблица 3.11

**Различия в метаболическом отношении
(5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче у носителей генотипов
по аллельному варианту CYP2C19*17**

	Генотип по CYP2C19*17		Тест Манна-Уитни
	СС	СТ+ТТ	
Метаболическое отношение (медиана, квартили 25%-75%)	1,05 (0,69–1,68)	1,60 (1,29–2,45)	$p=0,006$
Объём выборки	39	20	

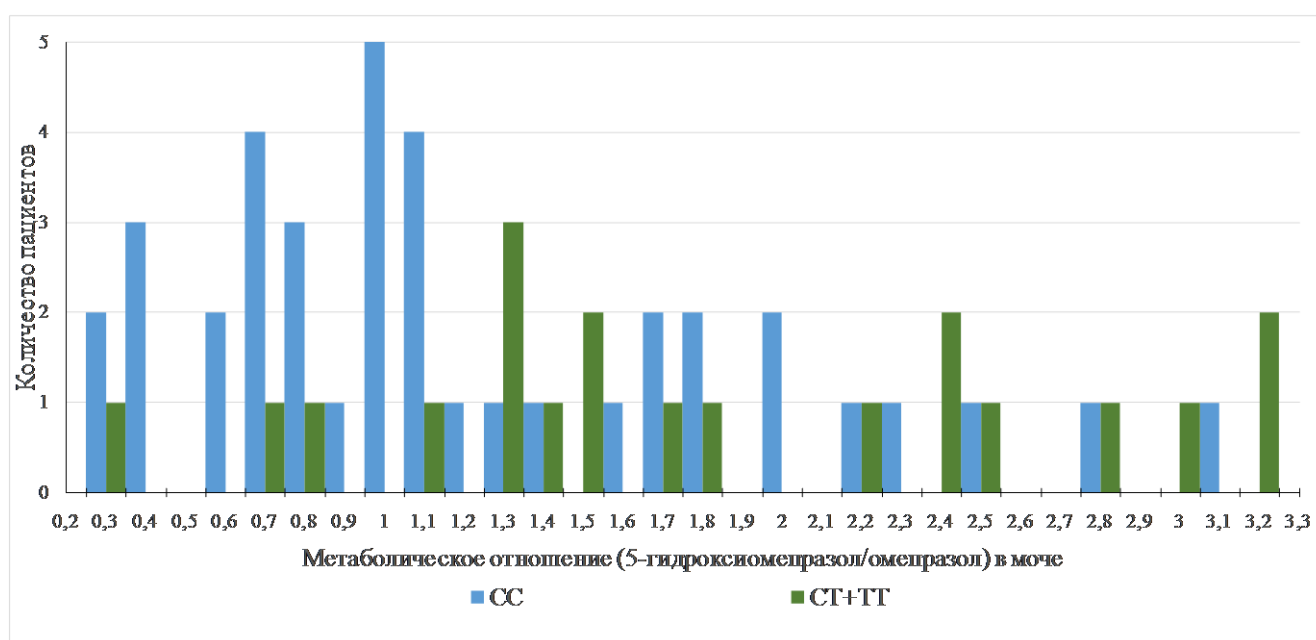


Рисунок 3.6 – Результаты фенотипирования пациентов с язвенной болезнью по CYP2C19 по отношению 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче во взаимосвязи с результатами генотипирования по CYP2C19*17.

Разделение пациентов на группы по носительству полиморфизма CYP2C19*3 не проводилось в связи с низкой частотой данного полиморфизма среди европеоидов (один пациент в нашей выборке).

Таким образом, получены достоверные различия по метаболическому отношению (5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче среди пациентов с фенотипами CYP2C19, предсказанными на основании генотипов CYP2C19. Получены достоверные различия по метаболическому отношению в моче у носителей и не-носителей аллельного варианта CYP2C19*17, что говорит о значимости данного полиморфизма в метаболизме ингибиторов протонной помпы. У носителей CYP2C19*17 получены достоверно более высокие показатели метаболического отношения 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче, что свидетельствует об ускоренной биотрансформации ингибиторов протонной помпы.

Тем не менее, методика фенотипирования изофермента CYP2C19 по метаболическому отношению 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче требует дальнейшего совершенствования, поскольку не позволяет дифференцировать пациентов по скорости биотрансформации омепразола.

Методики фенотипирования, основанные на однократном заборе крови или мочи могут найти более широкое применение в клинической практике в сравнении с методами отбора проб в нескольких точках. В предшествующей литературе не была определена оптимальная временная точка для отбора проб мочи для фенотипирования CYP2C19 по метаболическому отношению 5-гидроксиомепразол/омепразол. Нами эмпирически было выбрано время для отбора проб мочи утром между 8 и 9 часами четвертого дня (либо более позднего дня) при приеме омепразола дважды в день в течение минимум трёх дней.

Забор крови для фенотипирования является инвазивным, требует участия медицинского персонала, а также приборов для центрифугирования образцов в короткие сроки после взятия проб. Забор мочи как биоматериала для фенотипирования не требует специального оборудования и персонала и является неинвазивным, поэтому перспективен для использования в клинике. Тем не менее, концентрации препаратов и метаболитов в моче являются менее точными по сравнению с плазменными, в основном в связи с частичной экскрецией веществ через желудочно-кишечный тракт. Использование метаболического

отношения (отношения концентрации метаболита к концентрации исходного вещества) в моче, как предполагается, поможет избежать неточностей в концентрациях.

Необходим максимально полный учёт сопутствующих лекарственных препаратов и биологически активных добавок, принимаемых пациентами, которые могут оказать индуцирующее или ингибирующее влияние на изофермент CYP2C19. Использование метаболического отношения 5-гидроксипразол/омепразол в моче для определения активности CYP2C19 может быть перспективно.

3.3 Оценка взаимосвязи между клиническими особенностями течения язвенной болезни у пациентов и их генотипом по CYP2C19

Проводился поиск ассоциации клинических данных пациентов и их генотипов по CYP2C19 с помощью точного критерия Фишера (Таблица 3.12).

Таблица 3.12

Распределение пациентов по генотипам по CYP2C19 и клиническим показателям

Параметр		Генотип по CYP2C19			Итого	Объём выбор ки	Тест Фишера
		НМ	БМ	ПМ+ ММ			
Локализация язвы	желудок	9 (15,2%)	4 (6,8%)	8 (13,6%)	21 (35,6%)	59	p=0,29
	ДПК	17 (28,8%)	13 (22,0%)	8 (13,6%)	38 (64,4%)		

Наличие обострений ЯБ	не было	20 (34,5%)	11 (19,0%)	13 (22,4%)	44 (75,9%)	58	p=0,49
	были	7 (12,1%)	5 (8,6%)	2 (3,4%)	14 (24,1%)		
Осложнения ЯБ в анамнезе	не было	19 (28,0%)	17 (25,0%)	13 (19,1%)	49 (72,1%)	68	p=0,26
	было	11 (16,2%)	3 (4,4%)	5 (7,3%)	19 (27,9%)		

Примечание: ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЯБ – язвенная болезнь

Не было обнаружено статистически значимых различий в распределении генотипов по CYP2C19 у пациентов в зависимости от локализации язвы в желудке или в двенадцатиперстной кишке (точный критерий Фишера $\chi^2=2,47$, $p=0,29$; из анализа исключены пациенты с локализацией язвы и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке), наличия обострений язвенной болезни после установления диагноза (точный критерий Фишера $\chi^2=1,43$, $p=0,49$; из анализа исключено 10 пациентов с впервые диагностированной язвенной болезнью), наличия осложнений язвенной болезни в анамнезе (точный критерий Фишера $\chi^2=2,74$, $p=0,26$).

Мы исследовали ассоциации клинических данных пациентов и их генотипов по CYP2C19*2 и с помощью точного критерия Фишера (Таблица 3.13).

Таблица 3.13

Распределение пациентов по генотипам по CYP2C19*2 и клиническим показателям

Параметр		Генотип по CYP2C19*2		Итого	Объём выборки	Тест Фишера
		GG	GA+AA			
Локализация язвы	желудок	14 (23,7%)	7 (11,9%)	21 (35,6%)	59	p=0,36
	ДПК	30 (50,8%)	8 (13,6%)	38 (64,4%)		
Наличие обострений ЯБ	не было	31 (53,5%)	13 (22,4%)	44 (75,9%)	58	p=0,32
	были	12 (20,7%)	2 (3,4%)	14 (24,1%)		
Осложнения ЯБ в анамнезе	не было	36 (53,0%)	13 (19,1%)	49 (72,1%)	68	p=0,76
	было	15 (22,0%)	4 (5,9%)	19 (27,9%)		

Не было обнаружено статистически значимых различий в носительстве аллельного варианта CYP2C19*2 у пациентов в зависимости от локализации язвы в желудке или в двенадцатиперстной кишке (точный критерий Фишера $\chi^2=1,08$, $p=0,36$; из анализа исключены пациенты с локализацией язвы и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке), наличия обострений язвенной болезни после установления диагноза (точный критерий Фишера $\chi^2=1,29$, $p=0,32$; из анализа исключено 10 пациентов с впервые диагностированной язвенной болезнью), наличия осложнений язвенной болезни в анамнезе (точный критерий Фишера $\chi^2=0,22$, $p=0,76$).

При изучении ассоциации клинических данных пациентов и их генотипов по CYP2C19*17 использовался точный критерий Фишера (Таблица 3.14).

Таблица 3.14

Распределение пациентов по генотипам по CYP2C19*17 и клиническим показателям

Параметр		Генотип по CYP2C19*17		Итого	Объём выборки	Тест Фишера
		СС	СТ+ТТ			
Локализация язвы	желудок	14 (23,7%)	7 (11,9%)	21 (35,6%)	59	p=1,00
	ДПК	24 (40,7%)	14 (23,7%)	38 (64,4%)		
Наличие обострений ЯБ	не было	32 (55,2%)	12 (20,7%)	44 (75,9%)	58	p=0,33
	были	8 (13,8%)	6 (10,3%)	14 (24,1%)		
Осложнения ЯБ в анамнезе	не было	29 (42,6%)	20 (29,4%)	49 (72,1%)	68	p=0,16
	было	15 (22,0%)	4 (5,9%)	19 (27,9%)		

Не было обнаружено статистически значимых различий в носительстве аллельного варианта CYP2C19*17 у пациентов в зависимости от локализации язвы в желудке или в двенадцатиперстной кишке (точный критерий Фишера $\chi^2=0,07$, $p=1,00$; из анализа исключены пациенты с локализацией язвы и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке), наличия обострений язвенной болезни после установления диагноза (точный критерий Фишера $\chi^2=1,21$, $p=0,33$; из анализа исключено 10 пациентов с впервые диагностированной язвенной

болезнью), наличия осложнений язвенной болезни в анамнезе (точный критерий Фишера $\chi^2=2,34$, $p=0,16$).

Ниже представлены клинические примеры стационарного и амбулаторного пациентов с язвенной болезнью, которые наблюдались в рамках клинической части данной диссертационной работы.

Клинический пример №1

Пациентка 29 лет, офисный работник, поступила в отделение терапии Больницы Центросоюза РФ г. Москвы с жалобами на боль в эпигастрии после приема пищи, изжогу, тошноту.

Из анамнеза известно, что жалобы появились около 2 месяцев назад, пациентка принимала симптоматическую терапию (антациды, спазмолитики) без эффекта. Обратилась в приемное отделение в связи с нарастанием жалоб.

Учитывая данные анамнеза и нарастание жалоб, в приемном отделении заподозрили острую язву, и пациентка была госпитализирована в стационар для дообследования и лечения.

При опросе в отделении терапии: Сопутствующих заболеваний нет. Семейный анамнез: у матери – язвенная болезнь желудка, у отца – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Аллергологический анамнез не отягощен. Пациентка принимает комбинированный препарат на основе анальгина и спазмолитика в связи с менструальными болями 1 раз в месяц периодически в течение последнего полугодия. Курит 10 сигарет в сутки около 7 лет.

При осмотре: Рост 160 см, вес 55 кг, индекс массы тела 21,5 кг/м² (нормальная масса тела), европеоид. Температура тела 36,5°C. Сознание ясное. Отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в мин. Пульс 80 ударов в мин, артериальное давление 110 и 70 мм рт.ст., тоны сердца ясные, шумов нет. Язык обложен белым налётом. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Стул регулярный, без особенностей. Мочеиспускание в норме. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена.

Баллы по анкетированию GSRS при поступлении: общий балл – 25; диарейный синдром – 3, диспептический синдром – 11, констипационный синдром – 3, синдром абдоминальной боли – 2, рефлюксный синдром – 6.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования:

Клинический анализ крови: гемоглобин 129 г/л, гематокрит 38,8%, эритроциты 4,93 млн/мкл, тромбоциты 241 тыс/мкл, лейкоциты 7,25 тыс/мкл, нейтрофилы 48,9%, лимфоциты 40,1%, моноциты 9%, эозинофилы 1,7%, базофилы 0,3%, СОЭ 6 мм/час.

Биохимический анализ крови: АЛТ 15 ЕД/л, АСТ 18 ЕД/л, амилаза панкре. 21 ЕД/л, билирубин общий 6,6 мкмоль/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, креатинин 66 мкмоль/л, мочевины 4,1 ммоль/л, мочевая кислота 257 мкмоль/л, калий 4,3 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, хлор 106 ммоль/л, С-реактивный белок 0,3 мг/л, **ТТГ 6,39** мЕД/л, Т4 своб. 12,2 пмоль/л, **АТ-ТПО 897,2** ЕД/мл, кальций 2,18 ммоль/л, кальций ионизированный 1,10 ммоль/л, магний 0,85 ммоль/л, паратгормон 3,98 пмоль/л, витамин 25(ОН)D 24 нг/мл.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная, удельный вес 1,020, рН 7,0, глюкоза отриц., билирубин отриц., кетоновые тела отриц., белок отриц., эпителий плоский 6-8 в п/зр., лейкоциты 3-4 в п/зр., эритроциты 1-2 в п/зр., слизь немного.

Антиген *Helicobacter pylori* в кале: **положит.**

ЭГДС при поступлении:

Эндоскоп проведен в пищевод. Пищевод при инсуффляции легко расправляется, слизистая и рельеф без изменений. Слизистая терминального отдела пищевода гиперемирована. Кардиальный сфинктер смыкается неполностью. Зубчатая линия на уровне пищеводного отверстия диафрагмы.

Желудок натощак обычной формы и размеров, содержит слизь, желчь. Перистальтика равномерная. Слизистая тела и антрального отдела желудка блестящая, розового цвета, очагово гиперемирована. Привратник проходим, зияет, обычной формы, не деформирован.

Луковица двенадцатиперстной кишки незначительно деформирована кверху и кпереди. Слизистая луковицы выражено гиперемирована, отечна. На передней стенке имеется острая язва округлой формы, размерами до 0,6 см в диаметре, с дном до 0,1 см, дно полностью покрыто фибрином, с выраженным перифокальным воспалением вокруг.

Постбульбарный отдел двенадцатиперстной кишки без изменений, содержит желчь. Большой дуоденальный сосочек в типичном месте, без признаков воспаления.

Заключение: Острая язва луковицы двенадцатиперстной кишки, Forrest III. Рефлюкс-эзофагит 1 степени по Савари-Миллеру. Недостаточность кардии. Острый гастрит. Выраженный бульбит.

УЗИ щитовидной железы: Эхографические признаки сочетания диффузных изменений щитовидной железы с очаговыми изменениями (тиреоидит? узловой зоб?)

УЗИ органов брюшной полости: Эхографические признаки диффузных изменений поджелудочной железы.

Антиген *Helicobacter pylori* в кале: **положит.**

В результате обследования пациентке был выставлен диагноз:

Основное заболевание: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: острая язва луковицы, впервые выявленная, *H. pylori* – ассоциированная.

Сопутствующие заболевания: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: рефлюкс-эзофагит 1 степени по Savary Miller. Хронический гастрит, фаза обострения. Первичный гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит.

Терапия, проводившаяся в отделении: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, ганатон 50 мг 3 раза в сутки, левотироксин 100 мкг в сутки. Длительность приема эрадикационной терапии – 14 дней.

При контроле эрадикации через 4 недели после окончания эрадикационной терапии: Антиген *Helicobacter pylori* в кале: **положит.**

Таким образом, эрадикация *H. pylori* не была достигнута.

Баллы по анкетированию GSRS после лечения: общий балл – 18; диарейный синдром – 6, диспептический синдром – 4, констипационный синдром – 3, синдром абдоминальной боли – 2, рефлюксный синдром – 3.

Результаты фенотипирования CYP2C19 в моче на четвертый день терапии: 5-гидроксиомепразол/омепразол = 1,57; концентрация омепразола: 339,99 нг/мл; концентрация 5-гидроксиомепразола: 535,27 нг/мл.

Результаты фармакогенетического тестирования пациентки представлены в Таблице 3.15.

Таблица 3.15

Фармакогенетическое тестирование

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

Заключение:

У пациентки выявлен генотип CYP2C19*17/*17, носительство которого ассоциировано с ускоренной биотрансформацией ингибиторов протонной помпы.

Таким образом, неэффективность эрадикации *H.pylori* у данной пациентки может быть связана как с возможной резистентностью штамма *H.pylori* к метронидазолу, достигающей 50% и более в России [Исаева Г. Ш., 2010; Дехнич Н.Н. и др., 2011], так и с недостаточным антисекреторным эффектом ингибиторов протонной помпы в связи с индивидуальными особенностями пациентки, являющейся быстрым метаболизатором по CYP2C19.

Пациентке рекомендован приём омепразола в удвоенной дозе 80 мг в сутки или эзомепразола в дозе 40 мг в сутки в соответствии с рекомендациями Голландской рабочей группы по фармакогенетике Королевской Голландской ассоциации клинических фармацевтов (Dutch Pharmacogenetics Working Group Guideline of the Royal Dutch Pharmacists Association) [Sven J.J. et al., 2011] в

сочетании с антибиотиками эрадикационной терапии второй линии (левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки на 14 дней). 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.

Клинический пример №2

Пациентка 61 года, пенсионерка, обратилась к терапевту Городской поликлиники №2 г. Москвы с жалобами на изжогу, отрыжку кислым, боль в эпигастрии.

Из анамнеза известно, что жалобы появились около 2 недель назад, принимала ферментные препараты и спазмолитики с незначительным эффектом. Около 20 лет назад при ЭГДС обнаруживалась язва двенадцатиперстной кишки, по поводу которой пациентка находилась на стационарном лечении. При последующих ЭГДС язвенный дефект не обнаруживался.

При опросе участковым терапевтом: Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит, последнее обострение около 5 лет назад. Семейный анамнез: у отца – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Аллергологический анамнез не отягощен. Постоянно лекарственные препараты не принимает. Не курит.

При осмотре: Рост 164 см, вес 65 кг, индекс массы тела 24,2 кг/м² (нормальная масса тела), европеоид. Температура тела 36,5°C. Сознание ясное. Отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в мин. Пульс 60 ударов в мин, артериальное давление 120 и 70 мм рт.ст., тоны сердца ясные, шумов нет. Язык обложен белым налётом. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии.

Стул регулярный, без особенностей. Мочеиспускание в норме. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования:

Клинический анализ крови: гемоглобин 144 г/л, гематокрит 43,4%, эритроциты $4,93 \times 10^{12}$ клеток/л, тромбоциты 294×10^9 клеток/л, лейкоциты $7,31 \times 10^9$ клеток/л, нейтрофилы 52,6%, лимфоциты 31,1%, моноциты 12%, эозинофилы 3,6%, базофилы 0,7%, СОЭ 2 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок 65 г/л, АЛТ 30 ЕД/л, АСТ 15 ЕД/л, общий холестерин 4,43 ммоль/л, глюкоза 7,4 ммоль/л, креатинин 84 мкмоль/л.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачность полная, удельный вес 1,020, рН 5,5, глюкоза отриц., билирубин отриц., кетоновые тела отриц., белок отриц., эпителий плоский 1-2 в п/зр., лейкоциты 0 в п/зр., эритроциты 0 в п/зр., слизь много.

ЭГДС при поступлении:

Пищевод свободно проходим, содержимое в просвете отсутствует, слизистая не изменена. Кардия смыкается полностью. В желудке мутная жидкость в умеренном количестве, стенки эластичные, складки воздухом расправились полностью, продольно-извитые. Слизистая желудка гладкая, розовая. Перистальтика активная. Привратник смыкается полностью, проходим, не деформирован.

Луковица двенадцатиперстной кишки деформирована, на передней стенке ближе к малой кривизне язва 0,6х0,6 см, дно выполнено фибрином, слизистая луковицы очагово гиперемирована. Слизистая двенадцатиперстной кишки гладкая, розовая, без особенностей. Постбульбарный отдел не изменен. Большой дуоденальный сосочек не визуализируется.

Биопсия произведена.

Быстрый уреазный тест отрицательный.

Заключение: Язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Цитологическое исследование на *Helicobacter pylori*: Цитограмма представлена на фоне умеренного воспаления и небольшого количества слизи покровно-ямочный эпителий без особенностей. Колонизация *H. pylori* не обнаружена.

В результате обследования пациентке был выставлен диагноз:

Основное заболевание: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: острая язва луковицы, *H. pylori* – неассоциированная.

Сопутствующие заболевания: Хронический гастрит, фаза обострения. Хронический пиелонефрит, фаза ремиссии.

Терапия, назначенная терапевтом: Омепразол 20 мг 2 раза в сутки на 4 недели.

При контрольной ЭГДС через 4 недели: Зарубцевавшаяся язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Результаты фенотипирования CYP2C19 в моче на четвертый день терапии: 5-гидроксиомепразол/омепразол = 2,17; концентрация омепразола: 368,15 нг/мл; концентрация 5-гидроксиомепразола: 799,79 нг/мл.

Результаты фармакогенетического тестирования пациентки представлены в Таблице 3.16.

Таблица 3.16

Фармакогенетическое тестирование

Изучаемый ген	Полиморфизм	Результат
CYP2C19	681 G>A (CYP2C19*2)	GA
	636 G>A (CYP2C19*3)	GG
	-806 C>T (CYP2C19*17)	CC

Заключение:

У пациентки выявлен генотип CYP2C19*1/*2, носительство которого ассоциировано с замедленной биотрансформацией ингибиторов протонной

помпы. Таким образом, пациентка является промежуточным метаболитатором по CYP2C19.

Пациентка получала омепразол в дозе 40 мг в сутки, что можно оценить как оптимальную дозировку в связи с положительной клинической и эндоскопической динамикой, а также по результатам фармакогенетического тестирования.

3.4 Оценка взаимосвязи между клиническими особенностями течения язвенной болезни у пациентов и их генотипом по ABCB1

Проводился поиск ассоциации клинических данных пациентов и их генотипов по ABCB1 с помощью точного критерия Фишера (Таблица 3.17).

Таблица 3.17

Распределение пациентов по генотипам по ABCB1 и клиническим показателям

Параметр		Генотип по C3435T ABCB1			Итого	Объём выбор ки	Тест Фишера
		CC	CT	TT			
Локализация язвы	желудок	5 (8,5%)	11 (18,6%)	5 (8,5%)	21 (35,6%)	59	p=0,73
	ДПК	7 (11,9%)	18 (30,5%)	13 (22,0%)	38 (64,4%)		
Наличие обострений ЯБ	не было	10 (17,2%)	23 (39,7%)	11 (19,0%)	44 (75,9%)	58	p=1,00
	были	3 (5,1%)	7 (12,1%)	4 (6,9%)	14 (24,1%)		
Осложнения ЯБ в анамнезе	не было	8 (11,8%)	28 (41,2%)	13 (19,1%)	49 (72,1%)	68	p=0,17
	было	7 (10,3%)	7 (10,3%)	5 (7,3%)	19 (27,9%)		

Не было обнаружено статистически значимых различий в распределении генотипов СС, СТ и ТТ по С3435Т АВСВ1 у пациентов в зависимости от локализации язвы в желудке или в двенадцатиперстной кишке (точный критерий Фишера $\chi^2=0,80$, $p=0,73$; из анализа исключены пациенты с локализацией язвы и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке), наличия обострений язвенной болезни после установления диагноза (точный критерий Фишера $\chi^2=0,20$, $p=1,0$; из анализа исключено 10 пациентов с впервые диагностированной язвенной болезнью), наличия осложнений язвенной болезни в анамнезе (точный критерий Фишера $\chi^2=3,60$, $p=0,17$).

Таким образом, нам не удалось выявить связь между носительством полиморфизма С3435Т гена АВСВ1 и клиническими особенностями течения язвенной болезни у пациентов, такими как наличие в анамнезе осложнений язвенной болезни, наличие в анамнезе обострений язвенной болезни после установления диагноза, которые косвенно могут свидетельствовать об эффективности лечения язвенной болезни, в том числе ингибиторами протонной помпы, являющимися субстратом для Р-гликопротеина.

3.5 Оценка качества жизни по опроснику тяжести гастроэнтерологических симптомов GSRS у пациентов с язвенной болезнью до и после лечения

В анкетировании по опроснику GSRS, оценивающему качество жизни пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями, приняло участие 23 (33,8% от общей выборки) пациента с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, из них 13 (56,5%) мужчин и 10 (43,5%) женщин. Средний возраст пациентов выборки составил $47,9 \pm 13,3$ лет. У 16 (69,6%) пациентов была язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, у 6 (26,1%) – язвенная болезнь желудка, у одного (4,3%) пациента язвы были обнаружены в желудке и двенадцатиперстной кишке. Длительность язвенной болезни у пациентов выборки составила $9,4 \pm 8,5$ лет.

Количество пациентов с впервые выявленной язвенной болезнью в выборке составило 7 (30,4%) человек.

Пациенты проходили анкетирование до начала лечения и спустя 1,5 месяца после начала лечения (при очном посещении либо по телефону). Результаты анкетирования до и после лечения представлены в Таблице 3.18.

Таблица 3.18

Баллы по опроснику GSRS до и после лечения у пациентов с язвенной болезнью

Параметр	До лечения	После лечения	Тест Уилкоксона
Средний балл по GSRS	$1,82 \pm 0,73$	$1,65 \pm 0,60$	$p=0,21$
Общий балл по GSRS	$27,26 \pm 10,94$	$24,74 \pm 9,02$	$p=0,21$
Диарейный синдром	$3,65 \pm 1,53$	$5,00 \pm 3,21$	$p=0,04$
Диспептический синдром	$8,83 \pm 4,33$	$6,00 \pm 3,28$	$p=0,004$
Констипационный синдром	$4,43 \pm 2,27$	$5,09 \pm 2,92$	$p=0,33$
Синдром абдоминальной боли	$4,70 \pm 2,53$	$4,22 \pm 3,01$	$p=0,29$
Рефлюксный синдром	$5,70 \pm 3,21$	$4,43 \pm 1,93$	$p=0,04$

Не получено достоверных различий в общем балле по опроснику GSRS у пациентов с язвенной болезнью до и после лечения (тест Уилкоксона: $Z=-1,25$, $p=0,21$) в общей выборке без учета носительства генетических полиморфизмов по CYP2C19 и ABCB1.

Получены достоверные различия в баллах по диарейному (тест Уилкоксона: $Z=-2,02$ $p=0,04$), диспептическому (тест Уилкоксона: $Z=-2,92$ $p=0,004$) и

рефлюксному (тест Уилкоксона: $Z=-2,09$ $p=0,04$) синдромам до и после лечения у 23 пациентов общей выборки без учета носительства генетических полиморфизмов по CYP2C19 и ABCB1. Средние баллы по диспептическому и рефлюксному синдромам оказались достоверно ниже после лечения, что может говорить об эффективности лечения ингибиторами протонной помпы. При этом средний балл по диарейному синдрому оказался достоверно выше после лечения, что может свидетельствовать о развитии неблагоприятных побочных реакций на терапию, в том числе на эрадикационную терапию, назначенную восьми пациентам из опрошенных.

Описательная статистика по анкетированию до и после у носителей различных генотипов по CYP2C19 лечения представлена в Таблицах 3.19, 3.20.

Таблица 3.19

Общий балл по опроснику GSRS до лечения у носителей различных фенотипов, предсказанных по генотипу по CYP2C19

Фенотип, предсказанный по генотипу CYP2C19	Анкета до лечения				
	Количество пациентов	Медиана	Квартили 25%-75%	Максимум	Минимум
Нормальные метаболизаторы	16	24	20,00– 31,25	50	16
Быстрые метаболизаторы	3	33	15,00–	61	15
Промежуточные и медленные метаболизаторы	4	24	19,25– 33,25	35	19
Все пациенты	23	24	20,00– 33,00	61	15

Таблица 3.20

Общий балл по опроснику GSRS после лечения у носителей различных фенотипов, предсказанных по генотипу по CYP2C19

Фенотип, предсказанный по генотипу CYP2C19	Анкета после лечения				
	Количество пациентов	Медиана	Квартили 25%-75%	Максимум	Минимум
Нормальные метаболизаторы	16	21,50	18,00– 27,75	42	15
Быстрые метаболизаторы	3	32	15,00–	34	15
Промежуточные и медленные метаболизаторы	4	23	16,25– 41,00	46	15
Все пациенты	23	23	18,00– 32,00	46	15

При анализе ассоциаций общего балла по опроснику GSRS и генотипа по CYP2C19 не было получено статистически достоверных различий в общем балле по опроснику GSRS как до лечения, так и после лечения (тест Манна-Уитни) попарно между нормальными, быстрыми метаболизаторами и объединенной группой промежуточных и медленных метаболизаторов ($p>0,05$), а также при множественном сравнении в тесте Крускала-Уоллиса ($p>0,05$) (Таблица 3.21).

Таблица 3.21

**Общий балл по опроснику GSRS у носителей различных фенотипов,
предсказанных по генотипу по CYP2C19**

Группы по фенотипу, предсказанному по генотипу CYP2C19	Различия в общем балле анкеты до лечения	Различия в общем балле анкеты после лечения
HM vs BM	p=0,58	p=0,69
ПМ+ММ vs HM	p=0,89	p=0,79
BM vs ПМ+ММ	p=0,72	p=0,86
HM vs BM vs ПМ+ММ	p=0,85	p=0,90

При разделении пациентов на группы по носительству полиморфизма CYP2C19*2 (пациенты с генотипом GG – без полиморфизма и объединенная группа пациентов с генотипами GA и AA – носители полиморфизма) не было получено достоверных различий по общему баллу по опроснику GSRS до лечения в тесте Манна-Уитни (U=19,5, p=0,33), а также по общему баллу по опроснику GSRS после лечения в тесте Манна-Уитни (U=21,5, p=0,44) (Таблица 3.22).

Таблица 3.22

**Общий балл по опроснику GSRS у носителей генотипов по аллельному
варианту CYP2C19*2**

	Генотип по CYP2C19*2		Тест Манна- Уитни
	GG	GA+AA	
Анкета до лечения (медиана, квантили 25%-75%)	24 (20,00–33,75)	20 (19,00–)	p=0,33
Анкета после лечения	23,5 (18,00–33,50)	20 (15,00–)	p=0,44
Объем выборки	20	3	

При разделении пациентов на группы по носительству полиморфизма CYP2C19*17 (пациенты с генотипом CC – без полиморфизма и объединенная группа пациентов с генотипами CT и TT – носители полиморфизма) не было получено достоверных различий по общему баллу по опроснику GSRS до лечения в тесте Манна-Уитни ($U=24$, $p=0,25$), а также по общему баллу по опроснику GSRS после лечения в тесте Манна-Уитни ($U=23$, $p=0,22$) (Таблица 3.23).

Таблица 3.23

Общий балл по опроснику GSRS у носителей генотипов по аллельному варианту CYP2C19*17

	Генотип по CYP2C19*17		Тест Манна-Уитни
	CC	CT+TT	
Анкета до лечения (медиана, квартили 25%-75%)	24 (20,00–29,00)	34 (19,50–54,50)	$p=0,25$
Анкета после лечения	20 (18,00–27,00)	33 (19,25–43,00)	$p=0,22$
Объем выборки	19	4	

Таким образом, проведенный опрос по анкете GSRS не показал различий в общем балле, оценивающем качество жизни у гастроэнтерологических пациентов, до и после лечения у носителей полиморфизмов по CYP2C19.

Описательная статистика по анкетированию до и после лечения у носителей различных генотипов по ABCB1 лечения представлена в Таблицах 3.24, 3.25.

Таблица 3.24

**Общий балл по опроснику GSRS до лечения у носителей различных
генотипов по ABCB1**

Генотип по ABCB1	Анкета до лечения				
	Количество пациентов	Медиана	Квартили 25%-75%	Максимум	Минимум
СС	4	30,50	20,50–35,25	36	18
СТ	10	24	19,75–32,50	61	15
ТТ	9	23	20,00–32,00	50	16
Все пациенты	23	24	20,00–33,00	61	15

Таблица 3.25

**Общий балл по опроснику GSRS после лечения у носителей различных
генотипов по ABCB1**

Генотип по ABCB1	Анкета после лечения				
	Количество пациентов	Медиана	Квартили 25%-75%	Максимум	Минимум
СС	4	27	20,00–34,00	34	20
СТ	10	19	15,00–29,00	37	15
ТТ	9	24	18,00–34,50	46	17
Все пациенты	23	23	18,00–32,00	46	15

При анализе ассоциаций общего балла по опроснику GSRS и генотипа по С3435Т ABCB1 не было получено статистически достоверных различий в общем балле по опроснику GSRS как до лечения (тест Манна-Уитни: $U=29$, $p=0,46$), так и после лечения (тест Манна-Уитни: $U=27$, $p=0,37$) между пациентами с генотипом СС (пациенты без полиморфизма С3435Т гена ABCB1) и объединенной группой пациентов с генотипами СТ и ТТ (пациенты–носители полиморфизма С3435Т гена ABCB1) ($p>0,05$) (Таблица 3.26).

Таблица 3.26

Общий балл по опроснику GSRs у носителей генотипов по C3435T ABCB1

	Генотип по ABCB1		Тест Манна-Уитни
	CC	CT+TT	
Анкета до лечения (медиана, квартили 25%-75%)	30,50 (20,50–35,25)	24,00 (20,00–32,00)	p=0,46
Анкета после лечения	27,00 (20,00–34,00)	23,00 (17,00–28,00)	p=0,37
Объём выборки	4	19	

Таким образом, анкетирование GSRs по оценке качества жизни у гастроэнтерологических пациентов до и после лечения не показало различий в зависимости от носительства полиморфизма C3435T ABCB1.

3.6 Мета-анализ эффективности эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов-славян с язвенной болезнью в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C19

Генотипы быстрых метаболизаторов CYP2C19*1/*17, CYP2C19*17/*17 определялись лишь в польском исследовании Gawronska-Szklarz В. с соавторами. В российских работах аллельный вариант CYP2C19*17 не определялся, и российские пациенты с данными генотипами оказывались в подгруппе нормальных метаболизаторов. В связи с вышесказанным, не представлялось возможным отдифференцировать группу пациентов быстрых метаболизаторов от нормальных, и польские пациенты из группы быстрых метаболизаторов по CYP2C19 были присоединены к группе нормальных метаболизаторов.

При сравнении эффективности эрадикации *H.pylori* между пациентами, относящимися к нормальным метаболизаторам (генотипы CYP2C19*1/*1, CYP2C19*1/*17, CYP2C19*17/*17), и пациентами, относящимися к промежуточным метаболизаторам по CYP2C19 (генотипы CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3, CYP2C19*2/*17), было отобрано три исследования (авторы Gawronska-Szklarz В., Корнюков Г.В., Оганесян Т.С.), насчитывающие суммарно 362 пациента. Гетерогенность данных оказалась незначительной ($I^2=0\%$). В

результате мета-анализа исследований оказалось, что шансы на успешную эрадикацию у промежуточных метаболизаторов недостоверно выше, чем у нормальных метаболизаторов (OR = 1,78, 95%CI: 0,98–3,06, p=0,06) (Рисунок 3.7). Вероятно, требуется увеличение выборки для достижения должного уровня достоверности результатов, что требует верификации в дальнейших исследованиях.

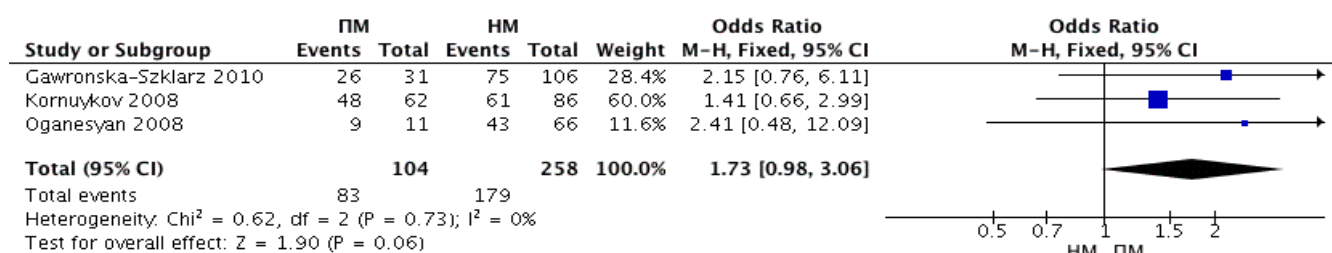


Рисунок 3.7 – Форест-график сравнения эффективности эрадикации *H. pylori* между нормальными метаболизаторами (НМ) и промежуточными метаболизаторами (ПМ) по CYP2C19.

Для сравнения эффективности эрадикации *H. pylori* между пациентами нормальными и медленными (генотипы CYP2C19*2/*2, CYP2C19*2/*3, CYP2C19*3/*3) метаболизаторами по CYP2C19 было отобрано 266 пациентов из трёх исследований (авторы работ: Gawronska-Szklarz В., Корнюков Г.В., Оганесян Т.С.). В результате мета-анализа исследований оказалось, что шансы на успешную эрадикацию у медленных метаболизаторов недостоверно выше, чем у нормальных метаболизаторов (OR = 2,77, 95%CI: 0,48–15,89, p=0,25) (Рисунок 3.8). Несмотря на то, что в группе медленных метаболизаторов получены данные о 100% эрадикации у восьми пациентов, результаты оказались статистически не значимыми, возможно, ввиду редкости генотипа медленных метаболизаторов среди европеоидов.

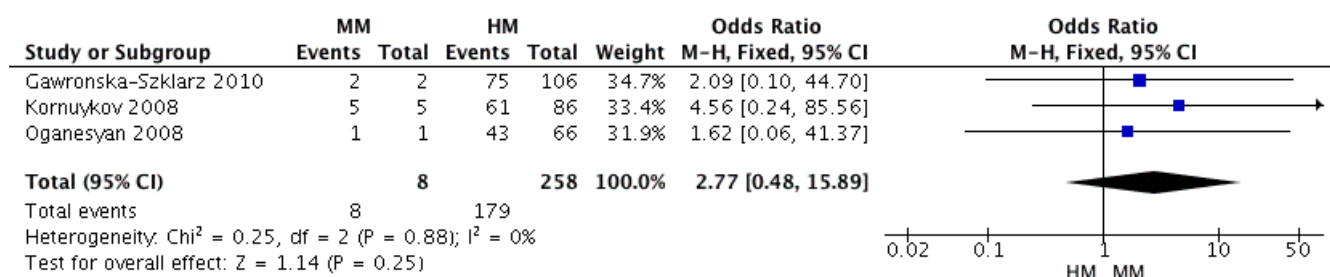


Рисунок 3.8 – Форест график сравнения эффективности эрадикации *H. pylori* между нормальными метаболизаторами (НМ) и медленными метаболизаторами (ММ) по CYP2C19.

При сравнении эффективности эрадикации *H. pylori* между промежуточными и медленными метаболизаторами по CYP2C19 было отобрано три исследования (авторы Gawronska-Szklarz В., Корнюков Г.В., Оганесян Т.С.), насчитывающие 112 пациентов. Мета-анализ исследований показал, что шансы на успешную эрадикацию *H. pylori* в группе медленных метаболизаторов недостоверно выше по сравнению с промежуточными метаболизаторами по CYP2C19 (OR=1,70, 95%CI: 0,28–10,14, $p=0,56$) (Рисунок 3.9).

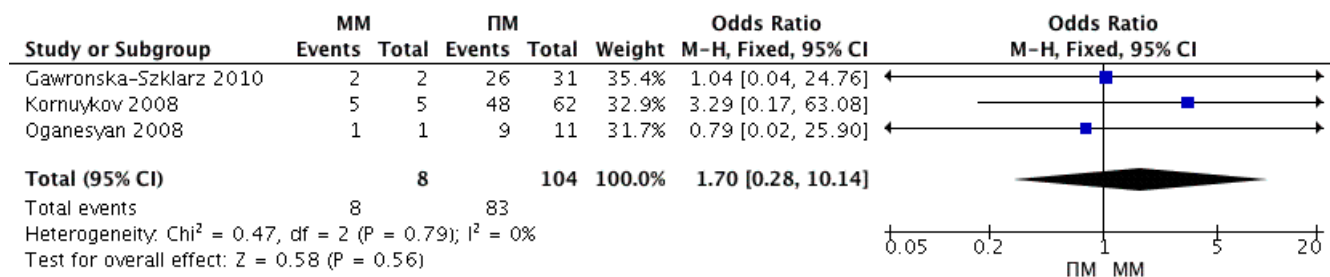


Рисунок 3.9 – Форест график сравнения эффективности эрадикации *H. pylori* между промежуточными метаболизаторами (ПМ) и медленными метаболизаторами (ММ) по CYP2C19.

Таким образом, при сравнении эффективности эрадикационной терапии между нормальными и промежуточными метаболизаторами, нормальными и медленными метаболизаторами, а также промежуточными и медленными метаболизаторами по CYP2C19 из трех работ (авторы Gawronska-Szklarz В., Корнюков Г.В., Оганесян Т.С. с соавт.) статистически достоверных различий не

было обнаружено, $p > 0,05$. Вероятно, это связано с недостаточным размером выборки.

В дальнейшем анализе две близкие по генотипу CYP2C19 группы пациентов объединялись и сравнивались в отношении эффективности эрадикации *H. pylori* с третьей группой.

Пациенты, относящиеся к промежуточным и медленным метаболизаторам по CYP2C19, были объединены в группу ПМ+ММ. При сравнении эффективности эрадикационной терапии в группе нормальных метаболизаторов с объединенной группой ПМ+ММ по данным трех исследований (авторы Gawrońska-Szklarz В., Корнюков Г.В., Оганесян Т.С.), в которые вошло 370 пациентов, оказалось, что шансы на успешную эрадикацию в общей группе ПМ+ММ метаболизаторов достоверно выше в 1,9 раз, чем у нормальных метаболизаторов (OR=1,90, 95%CI: 1,08–3,34, $p=0,03$) (Рисунок 3.10). Гетерогенность данных отсутствовала ($I^2 = 0\%$, $p = 0,74$).

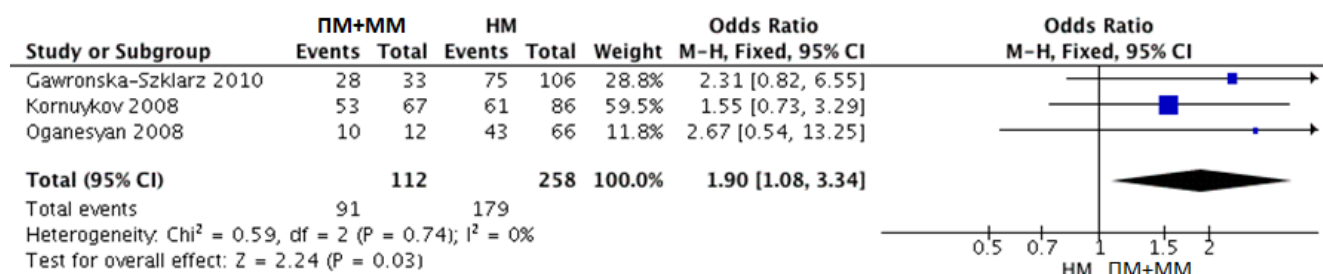


Рисунок 3.10 – Форест график сравнения эффективности эрадикации *H. pylori* между нормальными метаболизаторами (НМ) и объединенной группой промежуточных и медленных метаболизаторов (ПМ+ММ) по CYP2C19.

В заключительном субанализе пациенты, относящиеся к нормальным и промежуточным метаболизаторам по CYP2C19, были объединены в группу НМ+ПМ. Для сравнения эффективности эрадикации *H. pylori* в группе медленных метаболизаторов с объединенной группой ПМ+НМ, было отобрано четыре исследования (авторы Gawrońska-Szklarz В., Корнюков Г.В., Оганесян Т.С.,

Елохина Е.В.), включающие 622 пациента. По результатам мета-анализа, шансы на успешную эрадикацию *H. pylori* у медленных метаболизаторов оказались в 5,5 раз выше, чем в объединенной группе НМ+ПМ (Рисунок 3.11) (OR=5,48, 95%CI: 1,51–19,93, $p=0,01$). Гетерогенность данных отсутствовала ($I^2=0\%$, $p=0,66$).

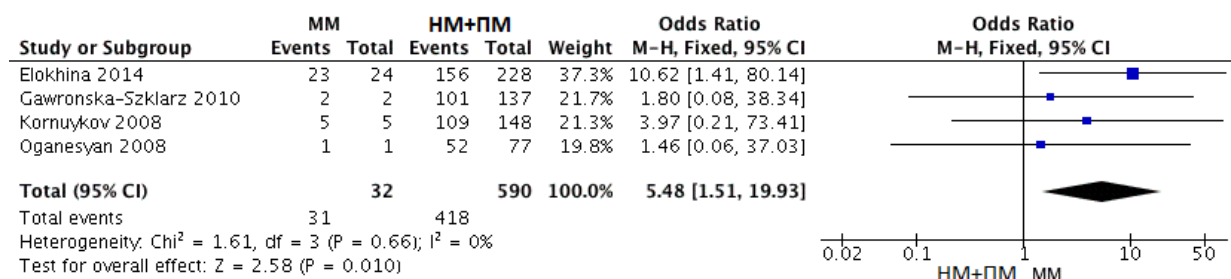


Рисунок 3.11 – Форест график сравнения эффективности эрадикации *H. pylori* между медленными метаболизаторами (ММ) и объединенной группой нормальных и промежуточных метаболизаторов (НМ+ПМ) по CYP2C19.

Таким образом, в результате мета-анализа исследований, включавших пациентов из популяции славян (русские и поляки) с диагностированной язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, было обнаружено, что нормальные метаболизаторы по CYP2C19 имеют в 1,9 раз меньше шансов на успешную эрадикацию *H. pylori* по сравнению с объединенной группой носителей генотипов промежуточных и медленных метаболизаторов (ПМ+ММ) по CYP2C19, что демонстрирует необходимость проведения фармакогенетического тестирования, учитывая преобладание нормальных метаболизаторов среди европейцев, а также высокую частоту быстрых метаболизаторов, которых не удалось выделить в отдельную группу в рамках данного мета-анализа. Эти результаты могут свидетельствовать о перспективах коррекции дозы ингибиторов протонной помпы на основании фармакогенетического заключения в сторону ее повышения, что требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях. Были получены достоверно более высокие шансы на эффективную эрадикационную терапию у медленных метаболизаторов по сравнению с объединенной группой нормальных и промежуточных метаболизаторов (НМ+ПМ) по CYP2C19.

Несмотря на то, что по результатам мета-анализа некоторые показатели не достигли статистически достоверных значений, очевидна значимая роль полиморфизмов гена CYP2C19 в эффективности эрадикационной терапии у пациентов – славян с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

3.7 Популяционное исследование распространенности полиморфизмов CYP2C19 среди российских пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

В результате анализа заключений по направлениям на фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 было обнаружено, что из 971 пациента с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки 317 (32,65%) человек являются нормальными метаболизаторами, 386 (39,75%) пациентов – быстрыми метаболизаторами. В подгруппу промежуточных метаболизаторов вошли 251 (25,85%) человек, медленными метаболизаторами оказались 17 (1,75%) больных (Таблица 3.27).

Таблица 3.27

Распространённость полиморфизмов по CYP2C19 среди пациентов с язвенной болезнью

Фенотип по CYP2C19	Генотип по CYP2C19	Количество пациентов	Итого	Частота, %
Нормальные метаболизаторы	*1/*1	317	317	32,65
Промежуточные метаболизаторы	*1/*2	165	251	25,85
	*2/*17	78		
	*1/*3	7		
	*3/*17	1		
Медленные метаболизаторы	*2/*2	14	17	1,75
	*3/*3	1		
	*2/*3	2		
Быстрые метаболизаторы	*1/*17	320	386	39,75
	*17/*17	66		

Обнаруженные частоты генотипов, представленные в Таблице 3.28, находятся в соответствии с уравнением Харди-Вайнберга, $p > 0,05$ (CYP2C19*2: $\chi^2 = 1,9$, $p = 0,17$; CYP2C19*17: $\chi^2 = 1,14$, $p = 0,29$), за исключением генотипов по аллельному варианту CYP2C19*3, для которых соответствие уравнению Харди-Вайнберга не соблюдается ($\chi^2 = 25,3$, $p = 0,00$), вероятно, в связи с низкой частотой данного аллельного варианта у европеоидов.

Таблица 3.28

Распределение генотипов CYP2C19 по частоте у пациентов с язвенной болезнью

Полиморфизм	Генотип	Число пациентов с генотипом	Частота, %	Равновесие Харди- Вайнберга
CYP2C19*2	GG	712	73	$p = 0,17$
	GA	245	25	
	AA	14	2	
CYP2C19*17	CC	506	52	$p = 0,29$
	CT	399	41	
	TT	66	7	
CYP2C19*3	GG	960	98,9	$p = 0,00$
	GA	10	1	
	AA	1	0,1	

В результате исследования частоты полиморфизмов CYP2C19 среди пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки оказалось, что аллельный вариант CYP2C19*17 встречается с частотой 27,4%, что соответствует наиболее высоким показателям распространенности данного полиморфизма среди европейцев. Наиболее частым генотипом оказался генотип

быстрых метаболизаторов по CYP2C19, который был обнаружен у 39,75% пациентов.

В России в последние несколько лет появляются исследования по распространенности CYP2C19*17 среди здоровых добровольцев, а также среди пациентов преимущественно кардиологического профиля. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, проживающих в Сибирском регионе, распространенность CYP2C19*17 оказалась 8,2%, частота генотипов быстрых метаболизаторов составила 15,8% при выборке 158 пациентов [Кнауэр Н.Ю. и др., 2013]. У пациентов с ИБС, принимающих клопидогрел, распространенность CYP2C19*17 составила 14%, быстрых метаболизаторов было 20%, выборка составила 40 человек [Мирзаев К.Б. и др., 2013]. Распространенность CYP2C19*17 у здоровых добровольцев, относящихся к этнической группе нанайцев, составила 2,1%, частота быстрых метаболизаторов – 4,3%, выборка насчитывала 70 человек [Sychev D.A. et al., 2017]. Данные показатели среди нанайцев соотносятся с литературными данными по азиатской этнической группе и значительно уступают данным по европеоидам. Таким образом, нами обнаружена высокая распространенность CYP2C19*17 и быстрых метаболизаторов среди российских пациентов с язвенной болезнью, превышающая имеющиеся на сегодняшний день немногочисленные данные по российским кардиологическим пациентам. Более высокие показатели в нашем исследовании могут быть объяснены большей выборкой, а также, вероятно, преобладанием резистентных к терапии пациентов с язвенной болезнью, которым потребовалось более углубленное обследование – фармакогенетическое тестирование.

Распространённость медленных аллельных вариантов среди пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки составила для CYP2C19*2 – 14,0%, для CYP2C19*3 – 0,6%, что соответствует литературным данным по европеоидам и данным предшествующих исследований полиморфизмов CYP2C19 у здоровых добровольцев и пациентов с различными

нозологиями в России. Распределение аллелей по частоте представлено в Таблице 3.29.

Таблица 3.29

Распределение аллелей CYP2C19 по частоте у пациентов с язвенной болезнью

Полиморфизм	Аллели	Число аллелей	Частота, %
CYP2C19*2	G	1669	86,0
	A	273	14,0
CYP2C19*17	C	1411	72,6
	T	531	27,4
CYP2C19*3	G	1930	99,4
	A	12	0,6

В двух российских исследованиях были получены данные о частоте встречаемости генетических полиморфизмов CYP2C19 в России среди здоровых добровольцев Воронежской области и пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [Gaikovitch E.A. et al., 2003; Лебедева Е.Г. и др., 2011]. В работах изучались «медленные» аллельные варианты и не изучалась частота CYP2C19*17.

Если сравнить частоту встречаемости аллельных вариантов, а также генотипов по CYP2C19*2 среди пациентов с язвенной болезнью и здоровых добровольцев из Воронежской области (выборка составляет 290 человек), у которых CYP2C19*2 встречается с частотой 11,4%, то достоверных статистических различий не выявляется (для аллелей: $\chi^2=2,53$, $p=0,11$, для генотипов: $\chi^2=3,92$, $p=0,14$).

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (выборка насчитывает 267 пациентов) частота CYP2C19*2 составила 8,2%, что достоверно

ниже, чем среди пациентов с язвенной болезнью (для аллелей: $\chi^2=12,18$, $p=0,0005$, для генотипов: $\chi^2=11,89$, $p=0,003$).

Таким образом, нами обнаружены высокие показатели распространённости аллельного варианта CYP2C19*17 и генотипа быстрых метаболизаторов по CYP2C19 среди российских пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, что может свидетельствовать о неудовлетворительном фармакологическом ответе на стандартные дозы ингибиторов протонной помпы у носителей данных полиморфизмов и требует дальнейшего изучения в крупных проспективных исследованиях. Фармакогенетическое тестирование по CYP2C19 как перспективный инструмент персонализированной медицины может применяться в клинической практике для прогнозирования ответа на терапию ингибиторами протонной помпы. Необходимо дальнейшее исследование влияния генотипов быстрых метаболизаторов по CYP2C19 на эффективность терапии различными ингибиторами протонной помпы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение эффективности терапии ингибиторами протонной помпы у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки является важной задачей современной медицины. Генетические особенности системы биотрансформации лекарственных средств вносят существенный вклад в фармакологический ответ пациента на лекарственные препараты. Знание основных фармакогенетических маркёров эффективности и безопасности терапии и применение фармакогенетического тестирования в клинической практике может стать инструментом, который поможет врачу повысить эффективность и безопасность применяемых препаратов.

Данные многочисленных ассоциативных исследований, в которых была установлена связь между фармакогенетическими маркёрами и эффективностью терапии ингибиторами протонной помпы, являются основанием для проведения крупных проспективных исследований, в которых будут оцениваться методы коррекции дозы препаратов и клинические исходы у носителей различных генетических полиморфизмов. Методы фенотипирования пациентов в зависимости от активности ферментов системы биотрансформации лекарственных препаратов требуют дальнейшего усовершенствования и стандартизации для применения в качестве вспомогательных.

В нашем исследовании изучались генетические полиморфизмы CYP2C19 и ABCB1 у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, принимающих ингибиторы протонной помпы, а также метод фенотипирования CYP2C19 по отношению концентрации 5-гидроксиомепразола к омепразолу в моче. Для определения полиморфизмов CYP2C19 и ABCB1 применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для фенотипирования CYP2C19 проводилось определение концентраций 5-гидроксиомепразола и омепразола методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии с масс-спектрометрией.

Нами были обнаружены достоверные различия в метаболическом отношении 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче у носителей полиморфизмов по CYP2C19. У носителей CYP2C19*17 получены достоверно более высокие показатели метаболического отношения 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче, что свидетельствует об ускоренной биотрансформации ингибиторов протонной помпы. Выявленные различия говорят о перспективности использования метаболического отношения по омепразолу в моче для фенотипирования CYP2C19, а также о необходимости усовершенствования методики для дифференцирования отдельных групп пациентов по скорости метаболизма ингибиторов протонной помпы для применения данной методики дополнительно к фармакогенетическому тестированию.

При изучении ассоциаций между клиническими особенностями течения язвенной болезни у пациентов и носительством ими полиморфизмов CYP2C19 и ABCB1 достоверных связей получено не было. При оценке качества жизни по опроснику GSRS гастроэнтерологических пациентов без учета носительства генетических полиморфизмов по CYP2C19 и ABCB1 нами были получены достоверные различия в баллах по диарейному, диспептическому и рефлюксному синдромам до лечения и через 1,5 месяца после начала терапии, при этом баллы по диспептическому и рефлюксному синдромам оказались достоверно ниже после лечения, что может говорить об эффективности лечения ингибиторами протонной помпы, средний балл по диарейному синдрому оказался достоверно выше после лечения, что может свидетельствовать о развитии неблагоприятных побочных реакций на терапию. Проведенное анкетирование GSRS по оценке качества жизни у гастроэнтерологических пациентов до и после лечения не показало различий в зависимости от носительства полиморфизмов по CYP2C19 и C3435T ABCB1.

В нашем исследовании был выполнен мета-анализ работ, проведенных на популяции славян, в которых изучалась зависимость эффективности эрадикации *H.pylori* от генотипа по CYP2C19 у больных язвенной болезнью. Нам удалось обнаружить, что шанс на успешную эрадикацию *H.pylori* у медленных

метаболизаторов по CYP2C19 в 5,5 раз больше по сравнению с объединенной группой носителей генотипов нормальных и промежуточных метаболизаторов по CYP2C19. При этом нормальные метаболизаторы (к данной группе были также присоединены быстрые метаболизаторы по CYP2C19, поскольку CYP2C19*17 не исследовался в большинстве работ), как оказалось в результате мета-анализа, имеют в 1,9 раз ниже шанс на успешную эрадикацию *H.pylori* по сравнению с объединенной группой носителей генотипов промежуточных и медленных метаболизаторов по CYP2C19. Таким образом, была обнаружена ассоциация между носительством генотипов по CYP2C19 и успешной эрадикацией *H.pylori* у пациентов с язвенной болезнью, которые относятся к славянам. Исследование связи эффективности эрадикации *H.pylori* и генотипа по CYP2C19 именно у пациентов-славян было обусловлено отсутствием данных по славянам и практически полным невключением исследований по европеоидам в имеющиеся на сегодняшний день мета-анализы по данной проблеме.

Нами также было проведено популяционное исследование распространенности генотипа по CYP2C19 среди пациентов с язвенной болезнью Московского региона, в котором были обнаружены преобладание пациентов с генотипом быстрых метаболизаторов по CYP2C19 и высокая распространенность аллельного варианта CYP2C19*17, ассоциированного с ускоренной биотрансформацией ингибиторов протонной помпы, что свидетельствует о возможном неудовлетворительном фармакологическом ответе на стандартные дозы ингибиторов протонной помпы.

На основании полученных в исследовании данных, а также с учётом российских и международных рекомендаций по лечению пациентов с язвенной болезнью, нами предлагается рассмотреть место фармакогенетического тестирования по CYP2C19 в оптимизации фармакотерапии больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (Рисунок 4).

Диагностированная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*



Фармакогенетическое тестирование по CYP2C19

ММ	ПМ	НМ	БМ
Генотипы: CYP2C19*2/*2 CYP2C19*3/*3 CYP2C19*2/*3	Генотипы: CYP2C19*1/*2 CYP2C19*2/*17 CYP2C19*1/*3 CYP2C19*3/*17	Генотип: CYP2C19*1/*1	Генотипы: CYP2C19*1/*17 CYP2C19*17/*17
Рассмотреть назначение омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в составе схем эрадикационной терапии	Рассмотреть назначение омепразола в дозе 20 мг 2 раза в сутки в составе схем эрадикационной терапии	Рассмотреть назначение повышенных доз омепразола 40 мг 2 раза в сутки либо другого ИППИ (рабепразол 10-20 мг 2 раза в сутки, эзомепразол 40 мг 2 раза в сутки) в составе схем эрадикационной терапии	Рассмотреть назначение повышенных доз омепразола 40 мг 2 раза в сутки либо другого ИППИ (рабепразол 10-20 мг 2 раза в сутки, эзомепразол 40 мг 2 раза в сутки) в составе схем эрадикационной терапии

Примечание: ММ – медленные метаболизаторы, ПМ –промежуточные метаболизаторы, НМ – нормальные метаболизаторы, БМ – быстрые метаболизаторы

Рисунок 4. Возможное место фармакогенетического тестирования по CYP2C19 в оптимизации фармакотерапии пациентов с язвенной болезнью.

Предложенный подход к оптимизации фармакотерапии пациентов с язвенной болезнью требует верификации в проспективных исследованиях и основан на Рекомендациях Маастрихт V 2016 года, Клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни 2016 года, Рекомендациях Голландской рабочей группы по фармакогенетике Королевской Голландской ассоциации клинических фармацевтов 2011 года и собственных результатах исследования влияния полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ингибиторов протонной помпы у пациентов-славян с язвенной болезнью в мета-анализе [Ивашкин В.Т. и др.; 2016; Malfertheiner P. et al.; 2016; Swen J.J. et al., 2011].

Полученные в нашем исследовании данные могут быть приняты во внимание для оптимизации терапии ингибиторами протонной помпы, особенно омепразолом, у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Данные по распространенности аллельных вариантов и генотипов CYP2C19 на крупной выборке пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки могут быть полезны в дальнейших популяционных исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Установлены достоверные различия по метаболическому отношению (5-гидроксиомепразол/омепразол) в моче между нормальными и быстрыми метаболизаторами по CYP2C19 ($U=89$, $p=0,001$), а также при множественном сравнении трёх групп: нормальных, быстрых и объединенной группы промежуточных и медленных метаболизаторов по CYP2C19 ($\chi^2=10,6$, $df=2$, $p=0,005$). У носителей аллельного варианта CYP2C19*17 получены достоверно более высокие показатели метаболического отношения 5-гидроксиомепразол/омепразол в моче по сравнению с не-носителями CYP2C19*17 ($U=220$, $p=0,006$).

2. Выявлено отсутствие связи между клиническими данными пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (локализацией язвы, обострениями в анамнезе, наличием осложнений язвенной болезни) и генотипом по CYP2C19 (точный критерий Фишера $p>0,05$).

3. Показано отсутствие связи между клиническими данными пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (локализацией язвы, обострениями в анамнезе, наличием осложнений язвенной болезни) и генотипами CC, CT и TT по C3435T ABCB1 (точный критерий Фишера $p>0,05$).

4. Получено отсутствие достоверных различий в общем балле по опроснику GSRS, оценивающему качество жизни у гастроэнтерологических пациентов, у пациентов с язвенной болезнью до лечения и через 1,5 месяца после начала лечения в общей выборке без учета носительства генетических полиморфизмов по CYP2C19 и ABCB1 (тест Уилкоксона: $Z=-1,25$, $p=0,21$). Выявлены достоверные различия в баллах по диарейному (тест Уилкоксона: $Z=-2,02$ $p=0,04$), диспептическому (тест Уилкоксона: $Z=-2,92$ $p=0,004$) и рефлюксному (тест Уилкоксона: $Z=-2,09$ $p=0,04$) синдромам у пациентов с язвенной болезнью до и после лечения в общей выборке без учета носительства

генетических полиморфизмов по CYP2C19 и ABCB1, при этом средние баллы по диспептическому и рефлюксному синдромам оказались достоверно ниже после лечения, средний балл по диарейному синдрому оказался достоверно выше после лечения. Показано отсутствие различий в общем балле по анкетированию GSRS до и после лечения у носителей полиморфизмов по CYP2C19 и C3435T ABCB1.

5. По результатам мета-анализа установлено, что шансы на успешную эрадикацию в объединенной группе медленных и промежуточных метаболизаторов по CYP2C19 в 1,9 раз выше, чем у нормальных метаболизаторов по CYP2C19 (OR=1,90, 95%CI: 1,08–3,34, $p=0,03$; гетерогенность: $I^2=0\%$, $p=0,74$) среди пациентов-славян с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. По результатам мета-анализа также выявлено, что шансы на успешную эрадикацию у медленных метаболизаторов по CYP2C19 более, чем в 5 раз выше (OR=5,48, 95%CI: 1,51–19,93, $p=0,01$; гетерогенность: $I^2=0\%$, $p=0,66$) по сравнению с объединенной группой промежуточных и нормальных метаболизаторов по CYP2C19 среди пациентов-славян с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

6. Среди российских пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки Московского региона выявлено 39,8% быстрых метаболизаторов, 25,9% промежуточных метаболизаторов, 1,8% медленных метаболизаторов по CYP2C19. Частота быстрого аллельного варианта CYP2C19*17 составила 27,4%, медленных аллельных вариантов CYP2C19*2 – 14,0%, CYP2C19*3 – 0,6%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение методики фенотипирования CYP2C19 по омепразолу и метаболиту в моче рекомендуется использовать как дополнение к фармакогенетическому тестированию по CYP2C19 для комплексной оценки метаболической активности CYP2C19 у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

2. Использование фармакогенетических маркеров CYP2C19 и ABCB1 пациентов для прогнозирования особенностей клинического течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки показало свою нецелесообразность.

3. Использование опросника GSRS, оценивающего качество жизни у гастроэнтерологических пациентов, может быть полезно для выявления динамики отдельных синдромов до и после терапии ингибиторами протонной помпы.

4. Внедрение фармакогенетического тестирования по CYP2C19 позволит прогнозировать эффективность стандартных доз ингибиторов протонной помпы у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в составе эрадикационных схем. Оптимизация терапии путем коррекции доз ингибиторов протонной помпы в сторону повышения для быстрых и нормальных метаболитов является перспективным персонализированным подходом к лечению пациентов с язвенной болезнью и требует изучения в проспективных исследованиях.

5. Учитывая высокую распространенность быстрых метаболитов по CYP2C19, применение фармакогенетического тестирования актуально среди пациентов с язвенной болезнью Московского региона.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ABCB1 – ген, кодирующий Р-гликопротеин

CYP2C19 – ген и его продукт, изофермент системы цитохрома Р450

H. pylori – *Helicobacter pylori*

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСК – ацетилсалициловая кислота

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

БМ – быстрые метаболиты

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛАК – схема эрадикации из лансопризола, амоксициллина, кларитромицина

ММ – медленные метаболиты

НМ – нормальные метаболиты

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОАК – схема эрадикации из омепразола, амоксициллина, кларитромицина

ПАМ – схема эрадикации из пантопризола, амоксициллина, метронидазола

ПМ – промежуточные метаболиты

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

Хс – холестерин

ЭАК – схема эрадикации из эзомепразола, амоксициллина, кларитромицина

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЯБ – язвенная болезнь

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Г.А. Заболеваемость всего населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть II: сборник / Г.А. Александрова, А.В. Поликарпов, Н.А. Голубев, Ю.И. Оськов, Н.А. Кадулина, И.М. Беляева, Т.Е. Гладких, Г.А. Щербакова, Т.А. Семенова. – М.: Департамент мониторинга, анализа, и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016. – 141 с.
2. Дехнич Н.Н., Костякова Е.А., Пунин А.А., Алимов А.В., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Антибиотикорезистентность *H.pylori*: результаты микробиологического регионального исследования // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2011. – 21(2). – с. 37-42.
3. Елохина Е.В., Костенко М.Б., Ливзан М.А., Скальский С.В. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в зависимости от генотипа лекарственного метаболизма ингибиторов протонной помпы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 3 (115). – с. 31-33.
4. Елохина Е.В., Скальский С.В., Костенко М.Б. Генетический полиморфизм лекарственного метаболизма как предиктор клинической эффективности фармакотерапии больных язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori* // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №6. – с. 245.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Бурков С.Г., Калинин А.В., Ткачев А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2016. – 26(6). – с. 40-54.

6. Исаева Г. Ш. Резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам и методы ее определения // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2010. – 1. – с. 57–66.
7. Исаков, В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домарадский. – М.: Медпрактика, 2003. – 412 с.
8. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 5 (4). – с.569–571.
9. Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н., Коледа Н.В., Гуськова Е.В. Информативность генетических маркеров для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелом // Кардиология. – 2013. – №53 (8). – с.72-75
10. Корнюков, Г.В. Фармакогенетические особенности эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 / Корнюков Геннадий Владимирович. – М., 2008. – 22 с.
11. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник / Под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. –5-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.
12. Кучерявый Ю.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* // Эксп. клин. гастроэнтерол. – 2009. – № 4. – с. 128–132.
13. Лебедева Е.Г., Маев И.В., Белый П.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Лечащий врач. – 2011. – №7. – с. 93-95.
14. Лопина, О.Д. Основные фармакокинетические характеристики ингибиторов протонного насоса и эффективность их действия: пособие для врачей / О.Д. Лопина, С.Ю. Сереброва. – М.: Мединформ, 2016. – 40 с.
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии // РЖГГК. – 2013. – № 6. – с. 62–72.

16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Говорун В.М., Момыналиев К.Т., Оганесян Т.С. Полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью // Фарматека. – 2008. – №13. – с. 98-102.

17. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Каркищенко В.Н., Грачев А.В., Князева Г.П., Казаков Р.Е., Карасёв А.В. Частота полиморфных маркеров CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев // Биомедицина. – 2013. – №1. – с. 117-128.

18. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.

19. Оганесян, Т.С. Значение полиморфизма генов цитохрома-P450C19 и интерлейкина-1 β для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05, 03.00.15 / Оганесян Татьяна Сергеевна. – М., 2008. – 24 с.

20. Российский индекс научного цитирования, URL: <http://www.elibrary.ru>

21. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов: рекомендации для практикующих врачей / Д.А. Сычев. – М., 2011. – 88 с.

22. Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Xanthi A, Tavridou A, Manolopoulos VG. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population // Clin. Pharmacol. – 2007. – 21 (4). – p. 419-426.

23. Babic Z, Svoboda-Beusan I, Kucisec-Tepes N, Dekaris D, Troskot R. Increased activity of P-gp multidrug transporter in patients with *Helicobacter pylori* infection // World J Gastroenterol. – 2005. – 11. – p. 2720-2725.

24. Baldwin RM, Ohlsson S, Pedersen RS, Mwinyi J, Ingelman-Sundberg M, Eliasson E, Bertilsson L. Increased omeprazole metabolism in carriers of the

CYP2C19*17 allele; a pharmacokinetic study in healthy volunteers // *Br J Clin Pharmacol.* – 2008. – 65(5). – p. 767-74.

25. Balian JD, Sukhova N, Harris JW, Hewett J, Pickle L, Goldstein JA, Woosley RL, Flockhart DA. The hydroxylation of omeprazole correlates with S-mephenytoin metabolism: a population study // *Clin Pharmacol Ther.* – 1995. – 57(6). – p. 662-9.

26. Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross-resistance, radioautographic, and cytogenetic studies // *Cancer Res.* – 1970. – 30(4). – p. 1174-84.

27. Bozina N, Granić P, Lalić Z, Tramišak I, Lovrić M, Stavljenić-Rukavina A. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population // *Croat Med J.* – 2003. – 44 (4). – p. 425-8.

28. Brockmüller J, Rost KL, Gross D, Schenkel A, Roots I. Phenotyping of CYP2C19 with enantiospecific HPLC-quantification of R- and S-mephenytoin and comparison with the intron4/exon5 G-->A-splice site mutation // *Pharmacogenetics.* – 1995. – 5(2). – p. 80-8.

29. Burget D. W., Chiverton K. D., Hunt R. H. Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression // *Gastroenterology.* – 1990. – 99. – p. 345-51.

30. Chaudhry AS, Kochhar R, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2C19 & therapeutic response to proton pump inhibitors // *Indian J Med Res.* – 2008. – 127 (6). – p. 521-30.

31. Chen CJ, Chin JE, Ueda K, Clark DP, Pastan I, Gottesman MM, Roninson IB. Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells // *Cell.* – 1986. – 47(3). – p. 381-9.

32. de Andrés F, Terán S, Bovera M, Fariñas H, Terán E, LLerena A. Multiplex Phenotyping for Systems Medicine: A One-Point Optimized Practical Sampling Strategy for Simultaneous Estimation of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 Activities Using a Cocktail Approach // *OMICS.* – 2016. – 20(2). – p. 88-96.

33. de Moraes S.M. et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese // *Mol Pharmacol.* – 1994. – 46(4). – p. 594-8.
34. de Moraes SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans // *J Biol Chem.* – 1994. – 269(22). – p. 15419-22.
35. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // *Clin Pharmacokinet.* – 2002. – 41(12). – p. 913-58.
36. Dimenas E, Carlsson H, Glise H, Israelsson B, Wiklund I. Relevance of norm values as part of the documentation of quality of life instruments for use in upper gastrointestinal disease // *Scand J Gastroenterol.* – 1996. – 31 Suppl. – p. 8–13.
37. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer // *Ann Intern Med.* – 1998. – 129. – p. 1027-30.
38. Furuta T, Shirai N, Kodaira M et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori* // *Clin Pharmacol Ther.* – 2007. – 81(4). – p. 521-8.
39. Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Ohashi K, Ishizaki T. Pharmacogenomics of proton pump inhibitors // *Pharmacogenomics.* – 2004. – 5 (2). – p. 181-202.
40. Furuta T, Shirai N, Takashima M, Xiao F, Hanai H, Sugimura H, Ohashi K, Ishizaki T, Kaneko E. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with a proton pump inhibitor, amoxicillin, and clarithromycin // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2001. – 69 (3). – p. 158-68.
41. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Matsushita F, Nakajima H, Kumagai J, Senoo K, Kodaira C, Nishino M, Yamade 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 CYP2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori* // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – 26. – p. 693-703.

42. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N. Individualized therapy for gastroesophageal reflux disease: potential impact of pharmacogenetic testing based on CYP2C19 // *Mol Diagn Ther.* –2012. – 16 (4). – p. 223-34.

43. Furuta T., Shirai N., Takashima M., Xiao F., Hanai H., Nakagawa K., Sugimura H., Ohashi K., Ishizaki T. Effects of genotypic differences in CYP2C19 status on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by dual therapy with rabeprazole plus amoxicillin // *Pharmacogenetics.* – 2001. – 11 (4). – p. 341-8.

44. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozkiewicz P.M. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – 59. – p. 303-312.

45. Gardiner S. J., Begg E. J. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice // *Pharmacol. Rev.* – 2006. – 58. – p. 521-590.

46. 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). – p. 681-7.

47. 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. – p. 375-379.

48. Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA, Shaw PN, Idström JP, Cederberg C, Spiller RC. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice // *Gastroenterology.* – 1996. – 111(2). – p. 358-67.

49. Google Академия, URL: <http://www.scholar.google.ru>

50. Graham D.Y., Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance // *Gut.* – 2010. – Vol. 59. – p. 1143—1153.

51. Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC Jr. Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 1989. – 8(10). – p. 888-9.
52. Gumus E., Karaca O., Babaoglu M.O. et al. Evaluation of lansoprazole as a probe for assessing cytochrome P450 2C19 activity and genotype-phenotype correlation in childhood // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2012. – 68(5). – p. 629-36.
53. Herman D., Dolzan V., Breskvar K. Genetic polymorphism of cytochromes P450 2C9 and 2C19 in Slovenian population // *Zdrav. Vestn.* – 2003. – 72. – p. 347-351.
54. Higgins CF, Gottesman MM. Is the multidrug transporter a flippase? // *Trends Biochem Sci.* – 1992. – 17. – p. 18- 21.
55. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johné 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. – p. 3473–8.
56. Inaba M, Kobayashi H, Sakurai Y, Johnson RK. Active efflux of daunorubicin and adriamycin in sensitive and resistant sublines of P388 leukemia // *Cancer Res.* – 1979. – 39(6 Pt 1). – p. 2200-3.
57. Jazdzyk M, Sałagacka A, Zebrowska M, Balcerczak M, Mirowski M, Balcerczak E. ABCB1 expression in peptic ulcer patients and its connection with *H. pylori* Infection // *Ann Clin Lab Sci.* – 2014. – 44(3). – p. 294-7.
58. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants // *Biochim Biophys Acta.* – 1976. – 455(1). – p. 152-62.
59. Klein T.E. et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – 360. – p. 753–764.
60. Komoto C, Nakamura T, Sakaeda T, Kroetz DL, Yamada T, Omatsu H, Koyama T, Okamura N, Miki I, Tamura T, Aoyama N, Kasuga M, Okumura K. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with

colorectal cancer and esophageal cancer // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2006. – 21(2). – p. 126-32.

61. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, Stryke D, Ferrin TE, DeYoung J, Taylor T, Carlson EJ, Herskowitz I, Giacomini KM, Clark AG. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene // *Pharmacogenetics.* – 2003. – 13(8). – p. 481-94.

62. Kurzawski M., Gawrońska-Szklarz B., Wrześniewska J. Effect of CYP2C19*17 gene variant on *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer patients // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2006. – 62(10). – p. 877-80.

63. Lehmann DF, Medicis JJ, Franklin PD. Polymorphisms and the pocketbook: the cost-effectiveness of cytochrome P450 2C19 genotyping in the eradication of *Helicobacter pylori* infection associated with duodenal ulcer // *J Clin Pharmacol.* – 2003. – 43(12). – p. 1316-23.

64. Malfertheiner P, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut.* – 2017. – 66. – p. 6–30.

65. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report // *Gut.* – 2016. – 0. – p. 1–24.

66. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance // *Clin Pharmacol Ther.* – 2004. – 75(1). – p. 13-33.

67. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP (2012) Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment Pharmacol Ther.* – 36. – p. 414–425.

68. Medline PubMed, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

69. Midolo PD, Turnidge JD, Lambert JR, Bell JM. Oxygen concentration influences proton pump inhibitor activity against *Helicobacter pylori* in vitro // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1996. – 40(6). – p. 1531-3.

70. Noubarani M, Kobarfard F, Motevalian M, Keyhanfar F. Variation in omeprazole pharmacokinetics in a random Iranian population: a pilot study // *Biopharm. Drug Dispos.* – 2012. – 33. – p. 324–331.
71. Ohlsson Rosenborg S, Mwinyi J, Andersson M, Baldwin RM, Pedersen RS, Sim SC, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Eliasson E. Kinetics of omeprazole and escitalopram in relation to the CYP2C19*17 allele in healthy subjects // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2008. – 64(12). – p. 1175-9.
72. Ohnishi A, Murakami S, Akizuki S, Mochizuki J, Echizen H, Takagi I. In vivo metabolic activity of CYP2C19 and CYP3A in relation to CYP2C19 genetic polymorphism in chronic liver disease // *J Clin Pharmacol.* – 2005. – 45(11). – p. 1221-9.
73. Omar M, Crowe A, Parsons R, Ee H, Tay CY, Hughes J. P-glycoprotein expression in *Helicobacter pylori*-positive patients: the influence of MDR1 C3435T polymorphism // *J Dig Dis.* – 2012. – 13. – p. 414-420.
74. Padol S, Yuan YH, 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. – p. 1467–1475.
75. Payan M., Rouini M.R., Tajik N. et al. Hydroxylation index of omeprazole in relation to CYP2C19 polymorphism and sex in a healthy Iranian population // *Daru.* – 2014. – 22. – pp. 81.
76. Puris E, Pasanen M, Gynther M, Häkkinen MR, Pihlajamäki J, Keränen T, Honkakoski P, Raunio H, Petsalo A. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of nine cytochrome P450 probe drugs and their corresponding metabolites in human serum and urine // *Anal Bioanal Chem.* – 2017. – 409(1). – p. 251-268.
77. Sapone A., Vaira D., Trespidi S. et al. The clinical role of cytochrome P450 genotypes in *Helicobacter pylori* management // *Am J Gastroenterol.* – 2003. – 98(5). – p. 1010-5.

78. Scordo MG Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population // Pharmacol. Res. – 2004. – 50 (2). – p. 195-200.

79. Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori*. Gut. 1998;43 Suppl 1:S56-60; Scott DR, Weeks D, Hong C, Postius S, Melchers K, Sachs G. The role of internal urease in acid resistance of *Helicobacter pylori* // Gastroenterology. – 1998. – 114(1). – p. 58-70.

80. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update // Clin Pharmacol Ther. – 2013. – 94(3). – p. 317-323.

81. Shirai N., Furuta T., Moriyama Y., et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH // Aliment Pharmacol Ther. – 2001. – 15. – p. 1929-37.

82. Sim S., Risinger C., Dahl M.L. et al. Common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants // Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – 79 (1). – p. 103-113.

83. Simon W.A., Büdingen C., Fahr S. et al. The H⁺, K⁺ - ATPase inhibitor pantoprazole (BY1023/SK&F96022) interacts less with cytochrome P450 than omeprazole and lansoprazole // Biochem Pharmacol. – 1991. – 42(2). – p. 347–355.

84. Sugimoto M., Furuta T., Shirai N. et al. Treatment strategy to eradicate *Helicobacter pylori* infection: impact of pharmacogenomics-based acid inhibition regimen and alternative antibiotics // Expert Opin Pharmacother. – 2007. – 8(16). – p. 2701-17.

85. Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G. GSRS – a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease // Dig Dis Sci. – 1988. – 33. – p. 129–34.

86. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines // Clin Pharmacol Ther. – 2011. – 89(5). – p. 662-73.

87. Swen, J.J. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008. – 83. – p. 781–787.
88. Sychev DA, Shuev GN, Suleymanov SS, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA, Snalina NE, Sozaeva ZA, Grabuzdov AM, Matsneva IA. Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, and SLCO1B1 gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations // Pharmgenomics Pers Med. – 2017. – 10. – p. 93-99.
89. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, de Zeeuw RA, de Leij LF, Jonkman JH. The prevalence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in a population of healthy Dutch volunteers // Eur J Clin Pharmacol. – 2001. – 57 (10). – p. 717-22.
90. Tanaka S, Uchida S, Inui N, Takeuchi K, Watanabe H, Namiki N. Simultaneous LC-MS/MS analysis of the plasma concentrations of a cocktail of 5 cytochrome P450 substrate drugs and their metabolites // Biol Pharm Bull. – 2014. – 37(1). – p. 18-25.
91. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials // PLoS One. – 2013. – 8(4). – e62162.
92. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database,
93. URL: <http://www.cypalleles.ki.se>
94. Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadée W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability // Pharmacogenet Genomics. – 2005. – 15(10). – p. 693-704.
95. Wedlund PJ, Aslanian WS, McAllister CB, Wilkinson GR, Branch RA. Mephenytoin hydroxylation deficiency in Caucasians: frequency of a new oxidative drug metabolism polymorphism // Clin Pharmacol Ther. – 1984. – 36(6). – p. 773-80.
96. Yang J.C., Lin C.J. CYP2C19 genotypes in the pharmacokinetics /pharmacodynamics of proton pump inhibitor-based therapy of *Helicobacter pylori* infection // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2010. – 6 (1) . – p. 29-41.
97. Zhao F, Wang J, Yang Y, Wang X, Shi R, et al. Effect of CYP2C19 Genetic Polymorphisms on the Efficacy of Proton Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for

Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis // *Helicobacter*. – 2008. – 13. – p. 532–541.

ПРИЛОЖЕНИЕ

ШКАЛА ОЦЕНКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ СИМПТОМОВ GSRS

Данная шкала содержит перечень вопросов о Вашем самочувствии В ТЕЧЕНИЕ ПРОШЛОЙ НЕДЕЛИ.

Внимательно ознакомьтесь с предлагаемыми вариантами ответов и выберете наиболее подходящий, соответствующий Вашей конкретной ситуации. Поставьте знак “X” напротив пункта, наиболее точно отражающего Ваше самочувствие.

1. Беспокоили ли Вас БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ В ВЕРХНЕЙ ЧАСТИ ЖИВОТА ИЛИ ОБЛАСТИ ВАШЕГО ЖЕЛУДКА на прошлой неделе?

- ☐ Не беспокоили
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

2. Беспокоила ли Вас ИЗЖОГА на прошлой неделе? (Под изжогой подразумевается неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки.)

- ☐ Не беспокоила
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт

- ☐Сильный дискомфорт
- ☐Очень сильный дискомфорт

3. Беспокоил ли Вас КИСЛОТНЫЙ РЕФЛЮКС на прошлой неделе? (Под рефлюксом подразумевается ощущение срыгивания небольших количеств кислоты или затекание кислой или горькой жидкости из желудка в горло.)

- ☐Не беспокоил
- ☐Незначительный дискомфорт
- ☐Умеренный дискомфорт
- ☐Средний дискомфорт
- ☐Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐Сильный дискомфорт
- ☐Очень сильный дискомфорт

4. Беспокоили ли Вас ГОЛОДНЫЕ БОЛИ в животе на прошлой неделе? (Это ощущение пустоты в желудке, связанное с потребностью перекусить между приемами пищи.)

- ☐Не беспокоили
- ☐Незначительный дискомфорт
- ☐Умеренный дискомфорт
- ☐Средний дискомфорт
- ☐Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐Сильный дискомфорт
- ☐Очень сильный дискомфорт

5. Беспокоили ли Вас ПРИСТУПЫ ТОШНОТЫ на прошлой неделе? (Под тошнотой подразумевается неприятное ощущение, которое может привести к рвоте.)

- ☐Не беспокоила
- ☐Незначительный дискомфорт
- ☐Умеренный дискомфорт

- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

6. Беспокоило ли Вас УРЧАНИЕ в животе на прошлой неделе? (Под урчанием понимается «вибрация» или неприятные звуки в животе.)

- ☐ Не беспокоило
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

7. Беспокоило ли Вас ВЗДУТИЕ живота на прошлой неделе? (Под вздутием понимается ощущение газов или воздуха в животе, зачастую сопровождаемое увеличением живота в объеме.)

- ☐ Не беспокоило
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

8. Беспокоила ли Вас ОТРЫЖКА на прошлой неделе? (Под отрыжкой понимается выход воздуха из желудка через рот, сопровождаемое с ослаблением чувства вздутия.)

- ☐ Не беспокоила
- ☐ Незначительный дискомфорт

- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

9. Беспокоил ли Вас МЕТЕОРИЗМ на прошлой неделе? (Под метеоризмом понимается освобождение кишечника от воздуха или газов, часто сопровождаемое ослаблением чувства вздутия.)

- ☐ Не беспокоил
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

10. Беспокоил ли Вас ЗАПОР на прошлой неделе? (Под запором понимается сниженная способность к опорожнению кишечника.)

- ☐ Не беспокоил
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

11. Беспокоила ли Вас ДИАРЕЯ на прошлой неделе? (Под диарей понимается слишком частое опорожнение кишечника.)

- ☐ Не беспокоила
- ☐ Незначительный дискомфорт

- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

12. Беспокоил ли Вас ЖИДКИЙ СТУЛ на прошлой неделе? (В случае чередования жидкого стула и твердого стула, отметьте степень дискомфорта при преобладании ЖИДКОГО СТУЛА.)

- ☐ Не беспокоил
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

13. Беспокоил ли Вас ТВЕРДЫЙ СТУЛ на прошлой неделе? (В случае чередования жидкого стула и твердого стула, отметьте степень дискомфорта при преобладании ТВЕРДОГО СТУЛА.)

- ☐ Не беспокоил
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

14. Были ли Вы обеспокоены ВНЕЗАПНОЙ ПОТРЕБНОСТЬЮ ОПОРОЖНИТЬ КИШЕЧНИК в течение прошлой недели? (Под этим понимается

срочная потребность идти в туалет при невозможности полностью контролировать ситуацию.)

- ☐ Не беспокоили
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт

15. Возникало ли у Вас ОЩУЩЕНИЕ НЕ ПОЛНОСТЬЮ ОПОРОЖНЕННОГО КИШЕЧНИКА при посещении туалета на прошлой неделе? (Это чувство незавершенности дефекации (испражнения) несмотря на то, что Вы уже сходили в туалет.)

- ☐ Не беспокоили
- ☐ Незначительный дискомфорт
- ☐ Умеренный дискомфорт
- ☐ Средний дискомфорт
- ☐ Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- ☐ Сильный дискомфорт
- ☐ Очень сильный дискомфорт