DOI: 10.33667/2078-5631-2025-25-39-46

Влияние генетического полиморфизма гена *CYP2C19* на результаты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* инфекции

А. В. Белковец[1,2], М. В. Кручинина[1,2], А. А. Иванова[1], Л. В. Щербакова[1], П. А. Сеньшина[1], В. Н. Максимов[1,2]

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ
Актуальность. *Снижение эффективности эрадикационной терапии Helicobacter pylori (H. pylori) инфекции связано не только с ростом резистентности к антибактериальным препаратам, но и ролью генетического полиморфизма CYP2C19 в эффективности ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые являются обязательными компонентами всех схем терапии.*
Цель исследования *– изучить влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии у пациентов г. Новосибирска.*
Материалы и методы. *В исследование вошли 60 человек, имеющих показание к проведению эрадикационной терапии H. pylori инфекции: 25 мужчин (41,7%) и 35 женщин (58,3%). Средний возраст участников составил 51,6±12,6 года, мужчины были моложе, чем женщины (47,6±11,6 против 54,4±12,7 года, p=0,04). Участники исследования были рандомизированы по полу и возрасту в две группы по 30 человек каждая в зависимости от включения в двухнедельную схему эрадикации в качестве ингибитора протонной помпы (ИПП) рабепразола (группа 1) или лансопразола (Ланцид® Кит, группа 2). Проводилось клинико-лабораторное исследование, статус H. pylori инфекции определялся двумя и более стандартизированными диагностическими тестами. Генетический полиморфизм гена CYP2C19*2 (*3, *17) исследовали с помощью набора реагентов для детекции аллельных вариантов в гене человека CYP2C19 – «ГенТест CYP2C19» (НОМОТЕК, Россия) методом ПЦР в реальном времени.*
Результаты. *Варианты гена CYP2C19*2 с минорным аллелем, влияющим на снижение активности фермента (медленные метаболизаторы) выявлены в 21,7% случаев. Частота минорного аллеля CYP2C19*2 составила 13,1%. В более половине случаев (53,3%) выявлен гетерозиготный вариант CYP2C19*17 с повышенной функцией фермента и еще в 10,0% случаев гомозиготный вариант с ультрабыстрой функцией фермента, что подтверждает факт преобладания быстрых метаболизаторов среди европеоидов. Частота минорного аллеля CYP2C19*17 составила 26,8%. Эффективность эрадикационной терапии оказалась выше в группе с лансопразолом (Ланцид® Кит) и составила 90%. Неэффективная эрадикация (положительный антигенный тест в кале на H. pylori) встречалась реже у лиц с медленным метаболизмом (вариант CYP2C19*2 с минорным аллелем) в сравнении с нормальным вариантом (CYP2C19*1): в общей группе (22,2 против 77,8%, p=0,03), в группе с рабепразолом (16,7 против 83,3%, p=0,04) и не встречалась в группе с лансопразолом. Случаи неэффективной эрадикации чаще встречались при быстром метаболизме (варианты генотипа CYP2C19*17 с минорным аллелем) как в общей группе, так и в обеих исследуемых группах.*
Заключение. *Эффективность классической тройной эрадикационной терапии с удвоенной дозой ИПП оказалась выше в группе с лансопразолом (Ланцид® Кит), что связано с положительными моментами использования готового набора для эрадикации, включающего необходимые компоненты для тройной классической схемы, что повышает удобство и приверженность к лечению у пациентов. Для получения однозначных выводов по эффективности ИПП при эрадикации H. pylori инфекции в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C 19 требуются дальнейшие исследования с включением большего количества участников. На основании полученных результатов Ланцид® Кит может быть рекомендован для проведения эрадикационной терапии, особенно при использовании мер по повышению эффективности лечения.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori, полиморфизм, ген CYP2C19, ингибиторы протонной помпы, ИПП.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Финансирование. *Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWNR-2022–0024, FWNR-2023–0003.*
Этический комитет. *Исследование проведено после одобрения Комитета биомедицинской этики НИИТПМ филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 11 от 02.03.2021).*

The influence of genetic polymorphism of the CYP2C19 gene on the results of eradication therapy for Helicobacter pylori infection

A. V. Belkovets[1,2], M. V. Kruchinina[1,2], A. A. Ivanova[1], L. V. Scherbakova[1], P. A. Senshina[1], V. N. Maksimov[1,2]

[1] Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics RAS Siberian Branch, Novosibirsk, Russia
[2] Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY
Relevance. *The decrease in the effectiveness of eradication therapy for Helicobacter pylori (H.pylori) infection is associated not only with an increase in resistance to antibacterial drugs, but also with the role of genetic polymorphism of CYP2C19 in the effectiveness of proton pump inhibitors (PPIs), which are mandatory components of all treatment regimens.*
The aim of the study *was to study the effect of CYP2C19 gene polymorphism on the efficacy of eradication therapy among patients in Novosibirsk.*
Materials and methods. *The study included 60 people with an indication for H. pylori eradication therapy: 25 men (41.7%) and 35 women (58.3%). The average age of the participants was 51.6±12.6 years, men were younger than women (47.6±11.6 years versus 54.4±12.7 years, p=0.04). Study participants were randomized by sex and age into two groups of 30 each depending on inclusion in a two-week eradication regimen as a proton pump inhibitor (PPI) of rabeprazole (group 1) or lansoprazole (Lancid® Kit, group 2). A clinical and laboratory study was conducted, the status of*

*H. pylori infection was determined by two or more standardized diagnostic tests. Genetic polymorphism of CYP2C19*2 (*3, *17) gene was investigated using the reagent kit for detection of allelic variants in the human CYP2C19 gene – «GenTest CYP2C19» (HOMOTEK, Russia) by real-time PCR.*
Results. *Variants of the CYP2C19 *2 gene with a minor allele affecting the decrease in enzyme activity (slow metabolizers) were detected in 21.7% of cases. The frequency of the CYP2C19*2 minor allele was 13.1%. In more than half of the cases (53.3%), a heterozygous variant of CYP2C19*17 with increased enzyme function was detected, and in another 10.0% of cases, a homozygous variant with ultrafast enzyme function, which confirms the predominance of fast metabolizers among Caucasians. The frequency of the CYP2C19*17 minor allele was 26.8%. The efficacy of eradication therapy was higher in the lansoprazole (LancidKit) group and amounted to 90%, with no significant difference between the groups. Non-effective eradication (positive stool antigen test for H. pylori) was less common in those with slow metabolism (CYP2C19 * 2 minor allele variant) compared to the normal variant (CYP2C19 * 1) in the general group (22.2 vs. 77.8%, p=0.03) and in the rabeprazole group (16.7 vs 83.3%, p=0.04), with no significant difference for lansoprazole (Lancid® Kit). Cases of ineffective eradication were more frequent compared to effective treatment with rapid metabolism (variants of the CYP2C19*17 genotype with a minor allele) in the general group (88.9 vs. 11.1%, p=0.004), in the group with rabeprazole (83.3 vs. 16.7%, p=0.04) and in all 3 cases in the group with lansoprazole p= 0.07)*
Conclusion. *Thus, in patients from Novosibirsk, the frequency of minor alleles affecting metabolic rate corresponds to the frequencies typical of Caucasians. A positive H. pylori antigen test in the stool after treatment, indicating ineffective eradication, was less common in individuals with slow metabolism compared to those with normal metabolism in the overall group and in the group treated with rabeprazole, with no significant difference for lansoprazole (Lansid® Kit). In rapid metabolizers, ineffective therapy was observed more often in comparison with effective treatment, both in the general and in the compared groups. To obtain unambiguous conclusions on the effectiveness of PPIs in the eradication of H. pylori infection, depending on the genetic polymorphism of CYP2C19, it is necessary to give.*

KEYWORDS: *Helicobacter pylori, polymorphism, CYP2C19 gene, proton pump inhibitors, PPIs.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare that they have no conflicts of interest.*
Financing. *The work was carried out according to the State Assignment within the budget themes FWNR-2022–0024, FWNR-2023–0003.*
Ethics committee. *The study was conducted after approval by the Committee of Biomedical Ethics of the NIITPM branch of the ICiG SB RAS (Protocol No. 11 dated 03/02/2021).*

Введение

На сегодняшний день *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) признан серьезным патогеном человечества, а заболевания, связанные с данной инфекцией, являются в течение почти четырех десятилетий важной проблемой здравоохранения во всем мире [1]. Не вызывает сомнения вклад инфекции, ассоциированной с *H. pylori,* в развитие воспаления, атрофии и процессов канцерогенеза в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [1].

Основным фактором, определяющим распространенность инфекции, является социально-экономический статус в детском возрасте. Так, распространенность инфекции значительно выше у лиц старшего поколения, чем у детей, что связано с худшими социально-гигиеническими условиями в их детстве [2]. При анализе исследований, проводимых на территории России в период с 2013 по 2020 г., распространенность *H. pylori* снизилась и составила от 52,8 до 90,4 %, по данным серологических методов исследования, и от 39 до 53 %, по данным уреазного с C^{13} дыхательного теста (УДТ) [2].

При этом большое значение имеет регион проживания. Так, в Новосибирске, по данным исследования MONICA (1983–1995 гг.), распространенность инфекции составила 86,4 % среди женщин и 90,4 % среди мужчин. По данным популяционных исследований, проводимых в период с 1994 по 2015 г., частота значимого титра антител к *H. pylori* в 1994–1995 гг. составила 90,3 %, в 2003–2005 гг. 87,5 % и 74,4 % в 2013–2015 гг. [3].

Таким образом, согласно эпидемиологическим данным, в Сибирском регионе, включая Новосибирск, была выявлена высокая распространенность *H. pylori* инфекции (более 70 %), включая цитотоксический (CagA+) штамм [4].

Снижение распространенности *H. pylori* происходит благодаря активному лечению этой инфекции, а также повышению уровня жизни, что, в свою очередь, сказывается на показателях заболеваемости раком желудка (РЖ) и язвенной болезнью [5, 6].

Согласно последним международным и отечественным консенсусам, рекомендуется проводить эрадикационную терапию у всех инфицированных [7–9]. Цели проведения эрадикационной терапии *H. pylori* при отсутствии противопоказаний прежде всего связаны с профилактикой рака желудка (РЖ), с ускорением заживления язвенного дефекта при язвенной болезни и профилактикой рецидивов. Также эрадикационная терапия проводится пациентам с удаленной аденомой желудка, с MALT-лимфомой, с железодефицитной анемией и идиопатической тромбоцитопенией. При положительных результатах на наличие *H. pylori* у лиц, особенно длительно получающих НПВС, проводится лечение инфекции для профилактики кровотечений [1, 7, 8].

Одними из основных составляющих схем эрадикационной терапии являются антибактериальные препараты, поэтому резистентность *H. pylori* к антибиотикам является одной из главных причин неэффективности лечения. Резистентность *H. pylori* к амоксициллину, тетрациклину и рифабутину не превышает 2 %, а к кларитромицину, метронидазолу и левофлоксацину встречается довольно часто. Считается, что если у 15 % населения в популяции нет чувствительности к данным антибиотикам, то использование их нецелесообразно [10].

В Российской Федерации резистентность к кларитромицину является низкой и составляет 10,39 % [7].

В качестве первой линии терапии для эрадикации *H. pylori* используется классическая тройная схема с включением ИПП, кларитромицина и амоксициллина. С целью повышения эффективности терапии рекомендовано удвоение доз ИПП, увеличение длительности терапии до 14 дней, соблюдение пациентом приверженности к лечению, что, в свою очередь, достигается высоким уровнем согласия между врачом и пациентом, а также добавление к схеме препаратов висмута и ребамипида. Квадротерапия включает в себя ИПП, препараты висмута, тетрациклин и метронидазол. Однако, учитывая высокую резистентность к метронидазолу в нашем регионе (33,95 %), данная схема используется реже [7–9].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована важная роль надежного подавления кислотной секреции для эффективного проведения эрадикационной терапии. Необходимо поддержание уровня pH в желудке ≥6 в течение 20–24 ч на протяжении всего курса эрадикации, так как только при таких условиях *H. pylori* наиболее чувствительна к действию антибиотиков (кларитромицина и амоксициллина) [11].

Известно, что биотрансформация ИПП, как и многих других лекарственных препаратов, происходит под воздействием системы цитохромов P450, главным образом, изоферментов *CYP3A4* и *CYP2C19*, которые определяют фармакокинетические показатели [11].

Что касается полиморфизма гена, кодирующего активность CYP2C19, речь идет прежде всего о выраженном влиянии на фармакокинетику омепразола и лансопразола [12].

Поэтому другой возможной причиной неэффективной терапии *H. pylori* инфекции является недостаточная эффективность ИПП вследствие генетического полиморфизма *CYP2C19.* Ген *CYP2C19* является высокополиморфным, поскольку существует более 35 вариантов аллелей star (*), занесенных в каталог Консорциумом Pharmacogene Variation. При отсутствии вариантов аллель *CYP2C19*1* считается аллелем дикого типа и ассоциируется с нормальной активностью фермента и фенотипом «нормального метаболизатора» [13].

Аллель *CYP2C19*17* ассоциирован с повышенной активностью фермента и обнаруживается у лиц с фенотипами «быстрого» (**1/*17*) и «сверхбыстрого» (**17/*17*) метаболизма. Лица, имеющие одну копию нефункциональных аллелей (например, **2* и **3*), классифицируются как «промежуточные метаболизаторы» (например, **1/*2*), а лица, имеющие 2 нефункциональных аллеля, классифицируются как «медленные метаболизаторы» (например, **2/*2*, **2/*3*, **3/*3*) [13].

Таким образом, в зависимости от наличия разных аллелей генов изофермента CYP2C19 выделяют несколько фенотипов пациентов: нормальные метаболизаторы – носители диких аллелей (генотип **1/*1*) с нормальной скоростью метаболизма лекарственных средств. Наиболее частыми дефектными вариантными аллелями являются *CYP2C19*2, CYP2C19*3* и *CYP2C19*17*. Их наличие характеризуется изменением активности изофермента и снижением или увеличением метаболизма препарата [14, 15].

Таким образом, **целью настоящего исследования** было изучить влияние полиморфизма гена *CYP2C19*2(*3*17)* на эффективность эрадикационной терапии у пациентов г. Новосибирска.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1) сформировать две сопоставимые по возрасту и полу группы пациентов с *H. pylori* инфекцией;
2) выполнить клинико-лабораторное обследование пациентов с опросом на наличие симптомов диспепсии;
3) провести 2-х недельный курс эрадикационной терапии (классическая тройная терапия) с ведением дневника для повышения приверженности к лечению и фиксации нежелательных явлений;
4) изучить полиморфизм гена *CYP2C19* в обеих группах;
5) оценить и сопоставить эффективность эрадикации в сравниваемых группах в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19* и назначенной схемы (с включением рабепразола или лансопразола).

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования – одномоментное клиническое исследование с участием 60 пациентов: 25 мужчин (41,7%) и 35 женщин (58,3%) с диагностированной *H. pylori* инфекцией. Средний возраст участников составил 51,6±12,6 года: мужчины были моложе, чем женщины (47,6±11,6 против 54,4±12,7 года, p=0,04).

В зависимости от схемы эрадикационной терапии, а именно включения ИПП (рабепразол или лансопразол) пациенты были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы по 30 человек каждая.

После подписания информированного согласия и прочтения информационного листка о данном исследовании пациентам проводился осмотр врачами клиники с тщательным сбором анамнеза, включая анкетирование с помощью гастроанкеты (для выявления основных гастроинтестинальных симптомов), составлялась родословная. Все участники исследования заполнили опросник о статусе курения и употребления алкоголя.

По употреблению алкоголя выделяли следующие группы: 0 – не употреблял алкоголь в течение последнего года; 1 – употребление алкоголя несколько раз в году, но не ежемесячно; 2 – несколько раз в месяц; 3 – несколько раз в неделю; 4 – ежедневно. Относительно безопасной разовой дозой считали 10 г чистого этанола (1 дринк) для женщин и 20 г чистого этанола для мужчин (2 дринка) [16].

Был собран лекарственный анамнез, составлена родословная, проведены антропометрические измерения (вес, рост, ИМТ, окружность талии, окружность бедер).

Статус H. pylori инфекции подтверждался двумя и более стандартизированными диагностическими тестами (обнаружением *H. pylori* в биопсийном материале, одностадийным иммунохроматографическим методом выявления специфических антигенов *H. pylori*, 13C-уреазным дыхательным тестом, определением уровня антител класса IgG к *H. pylori*). Проводилось лабораторное исследование крови с выполнением общего анализа крови (ОАК), биохимического исследования крови с определением уровней липидов (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды), трансаминаз (АлТ, АсТ, ЩФ, ГГТП). Инструментальное обследование пациента включало проведение ЭКГ, ЭГДС (по показаниям), УЗИ органов брюшной полости, непрямой эластометрии печени (фиброскан).

ДНК выделяли из периферической крови с помощью набора РеалБест экстракция 100 (РУ № РЗН 2014/1423, Вектор Бест, Новосибирск, Россия).

Варианты нуклеотидной последовательности гена *CYP2C19 (CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17)* исследовали с помощью набора реагентов для детекции аллельных вариантов в гене человека *CYP2C19* – «ГенТест CEP2C19» (НОМОТЕК, Россия) методом ПЦР в реальном времени. Генотипирование проводилось согласно инструкции производителя.

Лечение включало в себя проведение классической тройной схемы с включением удвоенных доз ИПП: рабепразола в дозе 40 мг дважды в день и лансопразола (в составе Ланцид® Кита, Микро Лабс Лимитед, Индия) 30 мг 2 раза в сутки, а также двух антибактериальных препаратов: амоксициллина 1000 мг 2 раза в день, кларитромицина 500 мг 2 раза в день. Ланцид® Кит является набором для эрадикации, содержащим все необходимые для тройной терапии компоненты. Длительность терапии составила 14 дней. Во время лечения пациенты вели дневник с целью повышения приверженности к лечению и фиксации нежелательных явлений. Эффективность терапии оценивалась через 8 нед после лечения с помощью антигенного теста в кале (лаборатория Инвитро).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25 и 75 % процентили (25 %; 75 %) (Me [25 %; 75 %]), достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса). Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использован критерий χ^2 Пирсона. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика участников исследования

Анализ проводился как в общей группе, включавшей в себя 60 человек – 25 мужчин (41,7 %) и 35 женщин (58,3 %) – с показаниями к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* инфекции со средним возрастом 51,6±12,6 года, так и в сопоставимых по возрасту и полу сравниваемых группах по 30 человек в зависимости от добавления в схему лечения ИПП: группа 1 – рабепразол и группа 2 – лансопразол (Ланцид® Кит).

На основании клинических, эндоскопических и морфологических данных у большинства пациентов (95 %) был выставлен диагноз хронического гастрита. Язвенная болезнь 12-перстной кишки была диагностирована у 3 человек (5 %).

При измерении антропометрических показателей средний вес женщин в общей группе оказался значимо ниже, чем мужчин (71,1±15,7 против 83,4 ±21,1 кг, p=0,01). Однако различия по ИМТ не были выявлены. Средний показатель окружности талии (ОТ) у женщин также меньше ОТ у мужчин (85,5±16,7 против 95,6±13,6 см, p=0,015). Обращает на себя внимание тот факт, что 65 % (39 человек) обследованных имели избыточную массу тела и ожирение (36,7 % – ИМТ 25–29 и 28,3 % – ИМТ ≥30).

Курили на момент исследования 10 мужчин (16,7 %), без разницы в статусе курения между исследуемыми группами.

Большая часть пациентов (65 % – 39 человек) употребляли легкие алкогольные напитки (пиво, вино, сидр) и 23 человека (38,3 %) предпочитали крепкие алкогольные напитки (водка, коньяк, виски, самогон). Средняя разовая доза (РД) составила 42,72 г чистого этанола для мужчин и 18,7 г чистого этанола для женщин, а средняя недельная доза (НД) 49,12 и 19,3 г чистого этанола соответственно.

Наследственность по злокачественным новообразованиям (ЗНО)

Рак желудка у родственников первой линии родства был отмечен у 2 человек (3,3 %), колоректальный рак (КРР) у 8 человек (13,3 %), рак пищевода у 2 пациентов (3,3 %), злокачественные новообразования (ЗНО) других локализаций у 20 человек (33,3 %), без различий в двух исследуемых группах.

Клинические проявления

На наличие редкой эпигастральной боли указали 27 человек (45 %) и еще 9 человек (15 %) предъявляли жалобы на длительную боль, требующую вмешательства. Не испытывали боли в эпигастрии 24 человека (40 %). На изжогу жаловались 32 человека: 21 (65,6 %) пациент на редкую и недлительную и 11 человек (34,4 %) – на частые эпизоды, требующие вмешательства. Урчание в животе довольно частый симптом – 66,7 % (40 человек). Примерно столько же человек (38) указали на вздутие живота (63,3 %), включая шестерых с интенсивным и влияющим на повседневную активность симптомом (10 %). Склонность к запорам выявлена у 15 человек (25,1 %), 26 пациентов указали на чувство неполного опорожнения после дефекации (43 %), а кашицеобразный стул до нескольких раз в день беспокоил 9 человек (15 %).

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Уровень ОХС более 5 ммоль/л зафиксирован у 39 человек (65 %): у женщин 43,3 % и у мужчин 21,7 %, p=0,07. Холестерин ЛПНП более 3 ммоль/л выявлен у 32 человек (53,3 %), без значимой разницы между женщинами и мужчинами.

Полиморфизм гена CYP2C19

На сегодняшний день известно более 47 тыс. аллельных вариантов гена *CYP2C19*, согласно базе данных dbSNP [17], из них относятся к категории «drug response» 52 варианта.

Большинство аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19*3, *4, *5, *6, *7* и *8*) редко определяются у лиц европеоидной и негроидной рас. Напротив, в Азии, прежде всего среди японцев и китайцев, распространены аллели *CYP2C19*2* (m1 мутация) и *CYP2C19*3* (m2 мутация). Носители медленных аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* в гомозиготном

варианте называются медленными метаболизаторами и кодируют изофермент CYP2C19 с низкой скоростью биотрансформации ИПП в печени. Для таких пациентов характерна высокая эффективность терапии ИПП, в частности, эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* с использованием ИПП и антибиотиков превышает 90% [17].

В настоящем исследовании в общей группе в большинстве случаев (78,3%, 47 человек) выявлен основной (неизмененный) вариант гена (*CYP2C19*1)* с нормальной функцией фермента. Гетерозиготный вариант *CYP2C19*1/2* (сниженная функция фермента) встречался у 12 человек (20,0%) и гомозиготный вариант с минорным аллелем *CYP2C19*2/2* (значительно сниженная функция фермента или ее отсутствие) был выявлен только у 1 человека (1,7%). Частота минорного аллеля *CYP2C19*2* составила 13,1%, что не противоречит данным литературы. Так, редкий аллель *CYP2C19*2* встречается у европейцев с частотой 15% [18]. Не выявлено различий по аллельным вариантам гена *CYP2C19*2* в двух сравниваемых группах.

Аллель *CYP2C19*3* обусловливает большую распространенность медленных инактиваторов (метаболизаторов) в азиатской этнической подгруппе по сравнению с другими. Метаболизм препаратов у медленных инактиваторов происходит преимущественно альтернативным путем с участием CYP3A [18].

В ходе настоящего исследования у всех 60 человек был выявлен гомозиготный вариант генотипа *CYP2C19*3 (1/1)* с нормальной функцией фермента. Необходимо отметить, что аллель *CYP2C19*3* встречается у европейцев крайне редко, с частотой менее 0,5% [19, 20].

В 2006 г. был обнаружен новый аллельный вариант *CYP2C19*17*, который ассоциируется с повышенной метаболической активностью CYP2C19 и быстрой биотрансформацией ИПП. Носители *CYP2C19*17* аллельного варианта были названы быстрыми метаболизаторами. У таких пациентов отмечался неудовлетворительный антисекреторный эффект ИПП. Так, при приеме 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* [21].

В настоящей работе в общей группе в более половине случаев (53,3%, 32 человека) выявлен гетерозиготный вариант *CYP2C19*17* с повышенной функцией фермента и еще в 10,0% случаев (6 человек) – гомозиготный вариант с ультрабыстрой функцией фермента. Частота минорного аллеля *CYP2C19*17* составила 26,8%. По данным литературы, аллель *CYP2C19*17* встречается у европейцев с частотой около 20% [18].

Данные по вариантам генотипа *CYP2C19*17* не отличались в сравниваемых группах.

В связи с высоким распространением быстрых метаболизаторов, что подтверждают и наши данные, у европеоидов отечественные и зарубежные руководства рекомендуют использовать двойные дозы ИПП в схемах эрадикации [7–9].

Было показано, что при назначении таких лекарств, как омепразол, пантопразол, эсциталопрам, клопидрогел и вориконазол, в случае наличия у пациентов аллельного варианта *CYP2C19*17* наблюдалось снижение концентрации препаратов в плазме по сравнению с группой пациентов, имеющих нормальный аллель. По данным разных авторов, снижение концентрации отмечалось в 50–87% в зависимости как от препаратов, так и наличия аллеля в гомо- или гетерозиготном состоянии [13].

Таким образом, полиморфизм *CYP2C19* оказывает влияние на метаболизм ИПП и эффективность терапии различных кислотозависимых заболеваний с применением данной группы препаратов.

Результаты эрадикационной терапии

Все 60 человек (общая группа), участвующих в исследовании, завершили его и через 8 нед после окончания терапии сдали антигенный тест в кале на *H. pylori*. В общей группе эффективность терапии (отрицательный антигенный тест) составила 85%: 80% в группе 1 (рабепразол) и 90% в группе 2 (лансопразол, Ланцид® Кит) без значимой разницы между группами (*табл. 1*).

Неэффективная эрадикация (положительный антигенный тест в кале на *H. pylori*) в группе 1 составила 20% (6 человек), а в группе 2 – 10% (3 человека) (p=0,2).

Была проанализирована эффективность эрадикационной терапии в зависимости от генотипа *CYP2C19*. Варианты генотипа *CYP2C19*2* с минорным аллелем в гетеро- и гомозиготном состояниях (1/2 и 2/2), определяющие снижение функции фермента, были объединены в одну группу.

В общей группе у 9 человек с положительным на *H. pylori* антигенным тестом в кале, т.е. с неэффективно проведенной эрадикационной терапией, носительство минорного аллеля *2, определяющего снижение функции фермента, встречалось реже в сравнении с теми, у кого эрадикация была проведена успешно (22,2 против 77,8%, p=0,03).

По данным литературы, на основании проведенного метаанализа 26 рандомизированных контролируемых исследований и 15 когортных исследований было продемонстрировано, что генотип *CYP2C19* с низким уровнем метаболизма был связан с самыми высокими показателями эрадикации *Helicobacter pylori* у лиц азиатского проис-

Таблица 1

Результаты эрадикационной терапии (наличие или отсутствие антигена H. pylori в кале) в исследуемых группах

Группы	Антиген *H. pylori* в кале		Всего
	Отрицательный	Положительный	
Группа 1	24 (80%)	6 (20%)	30
Группа 2	27 (90%)	3 (10%)	30
Общая группа	51 (85%)	9 (15%)	60
p_{1-2}	0,4	0,2	

Примечание. Группа 1 – классическая тройная схема эрадикации с использованием в качестве ИПП рабепразола. *Группа 2* – классическая тройная схема эрадикации с использованием Ланцид® Кита (лансопразол в качестве ИПП).

хождения, получавших тройную или четырехкомпонентную терапию первой линии. Были сделаны выводы, что генотип *CYP2C19* оказывает влияние на эффективность эрадикации у жителей Азии [23].

В настоящем исследовании, при проведении анализа в двух исследуемых группах, в группе 1 (с рабепразолом) сохранялась та же закономерность. Так, из 6 человек с неэффективной эрадикацией у 1 пациента (16,7%) был выявлен вариант со снижением метаболизма в сравнении с 5 пациентами с нормальной функцией фермента (83,3%, p=0,04) (*табл. 2*).

По данным литературы, в отличие от других ИПП, трансформация рабепразола в организме происходит преимущественно по так называемому неферментативному пути (без участия цитохрома), в ходе которого образуется тиоэфир рабепразола, также обладающий антисекреторной активностью [22].

Таблица 2

Эффективность эрадикационной терапии в группе 1 (рабепразол) в зависимости от вариантов генотипа CYP2C19*2

Генотипы CYP2C19*2	Антиген *H. pylori* в кале		Всего
	Отрицательный	Положительный	
1/1 **(1)**	18 (78,3%) (75%)	5 (21,7%) (83,3%)	23 (100%)
1/2+2/2 **(2)**	6 (85,7%) (25%)	1 (14,3%) (16,7%)	7 (100%)
Всего:	24 (100%)	6 (100%)	30
p_{1-2}	0,001	0,04	0,0001

Примечание: (1) – группа с основным вариантом гена (*CYP2C19*1)* с нормальной функцией фермента; (2) – *группа носителей* минорного аллеля генотипа *CYP2C19*2* в гетеро- и гомозиготном состояниях с пониженной функцией фермента.

Таблица 3

Эффективность эрадикационной терапии в группе 2 (лансопразол, Ланцид® Кит) в зависимости от вариантов генотипа CYP2C19*2

Генотипы CYP2C19*2	Антиген *H. pylori* в кале		Всего
	Отрицательный	Положительный	
1/1 **(1)**	19 (90,5%) (70,4%)	2 (9,5%) (66,7%)	21 (100%)
1/2 **(2)**	8 (88,9%) (29,6%)	1 (11,1%) (33,3%)	9 (100%)
Всего:	27 (100%)	3 (100%)	30
p_{1-2}	0,0001	0,5	0,00002

Примечание: (1) – группа с основным вариантом гена (*CYP2C19*1)* с нормальной функцией фермента; (2) – группа носителей минорного аллеля генотипа *CYP2C19*2* в гетерозиготном состоянии с пониженной функцией фермента.

Таблица 4

Эффективность эрадикационной терапии в группе 1 (рабепразол) в зависимости от вариантов генотипа CYP2C19*17

Генотипы CYP2C19*17	Антиген *H. pylori* в кале		Всего
	Отрицательный	Положительный	
1/1 **(1)**	10 (90,9%) (75%)	1 (9,1%) (16,7%)	11 (100%)
1/17+17/17 **(2)**	14 (73,7%) (25%)	5 (26,3%) (83,3%)	19 (100%)
Всего:	24 (100%)	6 (100%)	30
p_{1-2}	0,25	0,04	0,04

Примечание: (1) – группа с основным вариантом гена (*CYP2C19*1)* с нормальной функцией фермента; (2) – группа носителей минорного аллеля генотипа *CYP2C19*17* в гомо- и гетерозиготном состояниях с повышенной функцией фермента.

В исследовании, проведенном под руководством Бакулиной Н. В., оценивалась эффективность 10-дневной эрадикационной терапии в зависимости от генетического полиморфизма *CYP2C19*. Эффективность терапии в группе с рабепразолом в дозе 80 мг/сут составила 89,1% (41/46; 95% ДИ 77,0–95,3). Более того, значимых различий в эффективности эрадикации между быстрыми, нормальными и промежуточными метаболизаторами по *CYP2C19* не было установлено (PP 93,5; 90,3 и 84,6%, соответственно; $\chi2$=0,87; p=0,65) [24].

Проводился анализ работ, опубликованных с 2008 по 2015 гг. с включением трех российских исследований (классическая тройная схема с омепразолом, лансопразолом и эзомепразолом) и одного из Польши (пантопразол 40 мг 2 раза/сут, амоксициллин 1000 мг 2 раза/сут, метронидазол 500 мг 2 раза/сут в течение 7 дней). Было показано, что у лиц с промежуточным и медленным метаболизмом эффективность эрадикации почти вдвое выше в сравнении с нормальными метаболизаторами (OR=1,90, CI 95% 1,08–3,34, p=0,03). Более того, шансы на успешную терапию оказались в 5 раз выше у медленных метаболизаторов (OR=5,48, CI 95% 1,51–19,93, p=0,01), чем в группе с нормальным метаболизмом по *CYP2C19* [25].

Однако в нашем исследовании в группе с рабепразолом у одного человека – «медленного метаболизатора», носителя минорного аллеля (*CYP2C19*2),* эрадикационная терапия оказалась неэффективной, что, возможно, связано с другими причинами.

Данные по эффективности терапии в исследуемой группе 2 (лансопразол, Ланцид® Кит) при разных вариантах генотипа *CYP2C19*2* представлены в *таблице 3*. Не выявлено различий по неэффективной терапии в зависимости от варианта *CYP2C19*2* в группе с лансопразолом, возможно, это связано с малой численностью групп.

Было показано, что биодоступность ИПП (омепразола, эзомепразола, пантопразола и лансопразола) зависит от генетического полиморфизма *CYP2C19*, что может быть причиной разных вариантов биодоступности и, как следствие, получения возможных неоднородных клинических результатов [9].

Проведен анализ эффективности эрадикации в тех же исследуемых группах в зависимости от вариантов генотипа *CYP2C19*17*, варианты с минорным аллелем в гетеро- и гомозиготном состояниях (1/17 и 17/17), определяющие повышение функции фермента, были также объединены в одну группу.

Из общей группы 38 человек оказались быстрыми метаболизаторами (вариант генотипа *CYP2C19*17* с минорным аллелем), и у них неэффективная эрадикация встречалась чаще в сравнении с эффективным лечением (88,9 против 11,1%, p=0,004).

При проведении анализа в сравниваемых группах в группе 1 (рабепразол) при быстром метаболизме неэффективная терапия отмечалась чаще в сравнении с эффективным лечением (83,3 против 16,7%, p=0,04) (*табл. 4*).

Данные результаты не исключают возможности метаболизма рабепразола с участием системы цитохрома P450 в случаях носительства минорного аллеля *CYP2C19*17,* особенно в гомозиготном состоянии. Однако для более точных выводов необходимы дополнительные исследования с большим участием пациентов.

В группе с лансопразолом (Ланцид® Кит) неэффективное лечение было в трех случаях, и все они связаны только с носительством минорного аллеля *17 (*табл. 5*).

В исследовании из Иордании с включением 141 пациента, инфицированного *H. pylori*, проводилось генотипирование на наличие полиморфизмов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*17*. У большинства пациентов (54,8%) в данном исследовании наблюдался фенотип с интенсивным метаболизмом, за которым следовал фенотип со сверхбыстрым метаболизмом (34%), и лишь у небольшого процента пациентов (8,5%) наблюдался фенотип с промежуточным метаболизмом. Интересно, но ни у одного из пациентов не наблюдался фенотип с медленным метаболизмом. Пациенты получали тройную или последовательную терапию на основе лансопразола с оценкой эффективности терапии с помощью анализа кала на антиген *H. pylori*. Частота эрадикации составила 84,6 и 64,5% в группах пациентов со средним и высоким уровнем метаболизма соответственно (без значимой разницы). Был сделан вывод об отсутствии значимой связи между генотипом *CYP2C19* и реакцией на эрадикационную терапию у иорданцев, инфицированных *H. pylori* [26].

В исследовании Furuta T. и соавт. влияние лансопразола на внутрижелудочный pH существенно зависело от статуса генотипа *CYP2C19*. Полное ингибирование кислотности могло быть достигнуто частым приемом лансопразола у субъектов, которые были гомозиготами с интенсивным метаболизмом. Был сделан вывод исследователями, что генотипический тест статуса *CYP2C19* может быть полезным для назначения оптимальной схемы дозирования лансопразола [23].

Выводы

1. Частота минорного аллеля *CYP2C19*2,* носительство которого связано с медленным метаболизмом, сопоставима с данными европейских исследований и составила 13,1% у всех обследованных, без различий в двух сравниваемых группах.
2. Аллель *CYP2C19*3*, редко встречающаяся у европейцев и обусловливающая большую распространенность медленных метаболизаторов у азиатов, не была обнаружена в настоящем исследовании.
3. Варианты *CYP2C19*17*, связанные с быстрым и ультрабыстрым метаболизмом, выявлены в более половине случаев (63,3%), без разницы между анализируемыми группами. Частота минорного аллеля *CYP2C19*17* составила 26,8%.
4. Эффективно проведенная эрадикационная терапия, определяемая по отрицательному антигенному тесту в кале, составила 85% в общей группе: 80% в группе с рабепразолом против 90% в группе с лансопразолом (Ланцид® Кит) (p=0,4).

Таблица 5

Эффективность эрадикационной терапии в группе 2 (лансопразол) в зависимости от вариантов генотипа CYP2C19*17

Генотипы CYP2C19*17	Антиген *H. pylori* в кале		Всего
	Отрицательный	Положительный	
1/1 **(1)**	10 (100%) (37%)	0	10 (100%)
1/17+17/17 **(2)**	17 (89,5%) (63%)	3 (10,5%) (100%)	20 (100%)
Всего:	27 (100%)	3 (100%)	30
p_{1-2}	0,06	0,07	0,04

Примечание: (1) – группа с основным вариантом гена (*CYP2C19*1*) с нормальной функцией фермента; (2) – группа носителей минорного аллеля генотипа *CYP2C19*17* в гомо- и гетерозиготном состояниях с повышенной функцией фермента.

5. Неэффективная эрадикация встречалась реже у пациентов с медленным метаболизмом (*CYP2C19*2* варианты) по сравнению с нормальным вариантом (*CYP2C19*1*) как в общей группе, так и в группе с рабепразолом, без значимой разницы для лансопразола (Ланцид® Кит).
6. Неэффективная терапия чаще встречалась у быстрых метаболизаторов (варианты *CYP2C19*17*) в сравнении с эффективным лечением как в общей (88,9 против 11,1%, p=0,004), так и в сравниваемых группах: для рабепразола (83,3 против 16,7%, p=0,04), а для группы лансопразола все 3 случая были связаны с носительством минорного аллеля *17 (p=0,07).

Заключение

Эффективность классической тройной эрадикационной терапии с удвоенной дозой ИПП оказалась выше в группе с лансопразолом (Ланцид® Кит), что связано с положительными моментами использования готового набора для эрадикации, включающего необходимые компоненты для тройной классической схемы, что повышает удобство и приверженность к лечению у пациентов.

Для получения однозначных выводов по эффективности ИПП при эрадикации *H. pylori* инфекции в зависимости от генетического полиморфизма *CYP2C19* требуются дальнейшие исследования с включением большего количества участников. На основании полученных результатов Ланцид® Кит может быть рекомендован для проведения эрадикационной терапии, особенно при использовании мер по повышению эффективности лечения.

Список литературы / References

1. *International Agency for Research on Cancer Helicobacter pylori Working Group. Hlicobacter pylori Eradication as a Strategy for Preventing Gastric Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Working Group Reports, No. 8); 2014.*
2. *Бордин Д. С., Кузнецова Е. С., Стаувер Е. Е., Никольская К. А., Чеботарева М. В., Войновan И. Н., Неясова Н. А. Эпидемиология инфекции H. pylori в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024; 8 (5): 260–267.*
   Bordin D. S., Kuznetsova E. S., Stauver E. E., Nikolskaya K. A., Chebotareva M. V., Voynovan I. N., Neyasova N. A. Epidemiology of H. pylori infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: a systematic review. RMJ Medical Review. 2024; 8 (5): 260–267. (In Russ.).
3. *Решетников О. В., Кротов С. А., Курилович С. А. и др. Распространенность H. pylori в популяционных исследованиях в Новосибирске (1994–2015 гг.). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 155 (7): 20–24.*
   Reshetnikov O. V., Krotov S. A., Kurilovich S. A. et al. Prevalence of H.pylori in population studies in Novosibirsk (1994–2015). Experimental and clinical gastroenterology. 2018; 155 (7): 20–24. (In Russ.).
4. *Курилович С. А., Решетников О. В. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения Helicobacter pylori и ассоциированных заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 3 (115): 4–10.*

Kurilovich S. A., Reshetnikov O. V. Epidemiological studies in gastroenterology: long-term Siberian experience in studying Helicobacter pylori and associated diseases // Experimental and clinical gastroenterology. 2015; 3 (115): 4–10. (In Russ.).

5. *Nagy P., Johansson S., Molloy-Bland M. Systematic review of time trends in the prevalence of Helicobacter pylori infection in China and the USA. Gut Pathog. 2016; 8: 8. https://doi.org/10.1186/s13099-016-0091-7*
6. *Graham D. Y. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. World J. Gastroenterol. 2014; 20 (18): 5191–204. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5191*
7. *Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Кучерявый Ю. А., Абдулхаков С. Р., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Андреев Д. Н., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Бордин Д. С., Галеева З. М., Дехнич Н. Н., Корочанская Н. В., Куваев Р. О., Ливзан М. А., Осипенко М. Ф., Пирогов С. С., Симаненков В. И., Сторонова О. А., Тертычный А. С., Трухманов А. С., Успенский Ю. П., Хлынов И. Б., Цуканов В. В. H. pylori-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (3): 7–23.*
   Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., Kucheryavyi Yu. A., Abdulkhakov S. R., Alekseeva O. P., Alekseenko S. A., Andreev D. N., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Bordin D. S., Galeeva Z. M., Dekhnich N. N., Korochanskaya N. V., Kuvaev R. O., Livzan M. A., Osipenko M. F., Pirogov S. S., Simanenkov V. I., Storonova O. A., Tertychny A. S., Trukhmanov A. S., Uspensky Yu. P., Khlynov I. B., Tsukanov V. V. H. pylori-associated, post-eradication, and non-Helicobacter gastritis: diagnostic and treatment algorithm (literature review and resolution of the Expert Council of the Russian Gastroenterological Association). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology. 2024; 34 (3): 7–23. (In Russ.).
8. *Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P. et al. RE.GA.IN.: the Real- world Gastritis Initiative–updating the updates. Gut. 2024; 73: 407–441.*
9. *Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022; 71: 1724–1762.*
10. *Пиманов С. И., Макаренко Е. В. Обновленные рекомендации Маастрихт VI/Флорентийского консенсуса по лечению инфекции. Helicobacter pylori. Consilium Medicum. 2022; 24 (12): 851–859. ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г. https://doi.org/10.26442/20751753.2022.12.202045*
    Pimanov S. I., Makarenko E. V. Updated recommendations of the Maastricht VI/Florence consensus on the treatment of Helicobacter pylori infection. Consilium Medicum. 2022; 24 (12): 851–859. OOO CONSILIUM MEDICUM, 2022. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/20751753.2022.12.202045
11. *Маев И. В., Андреев Д. Н., Заборовский А. В. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке. Медицинский совет. 2018, 3: 7–14.*
    Maev I. V., Andreev D. N., Zaborovsky A. V. Fundamental principles of acid production in the stomach. Medical Council. 2018, 3: 7–14. (In Russ.).
12. *Adachi K. CYP2C 19 genotype status and intragastric pH during dosing with lansoprazole or rabeprazole / Adachi K., Katsube T., Kawamura A. et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14 (10): 1259–1266.*
13. *Bibi Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. Nutr Metab (Lond). 2008; 5: 27. https://doi.org/10.1186/1743-7075-5-27*
14. *Fischbach W, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection–when to eradicate, how to diagnose and treat. Dtsch Arztebl Int. 2018; 115: 429–36. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0429*
15. *Sun Q, Yuan C, Zhou S, Lu J, Zeng M, Cai X, Song H. Helicobacter pylori infection: a dynamic process from diagnosis to treatment. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2003; 13: 1257817. https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1257817*
16. *Курилович С. А. Некоторые эпидемиологические и клинико-биохимические аспекты соматической патологии, связанные с потреблением алкоголя: автореф. дис. … докт. мед. наук. Новосибирск, 1993. 51 с.*
    Kurilovich S. A. Some epidemiological and clinical biochemical aspects of somatic pathology associated with alcohol consumption: abstract of a PhD thesis. Novosibirsk, 1993. 51 p. (In Russ.).
17. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp*
18. *El Rouby N., Lima J. J., Johnson J. A. Proton pump inhibitors: from CYP2C 19 pharmacogenetics to precision medicine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018; 14 (4): 447–460.*
19. *Леонова М. В. Генетический полиморфизм CYP2C 19 – предиктор клинической эффективности ингибиторов протонной помпы. Лечебное дело. 2015; 4: 30–39.*
    Leonova M. V. Genetic polymorphism of CYP2C 19 – predictor of clinical efficacy of proton pump inhibitors. General Medicine. 2015; 4: 30–39. (In Russ.).
20. *Карева Е. Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. РМЖ. 2021; 4: 68–73.*
    Kareva E. N. Pharmacogenetic management of the efficacy and safety of proton pump inhibitors. RMJ. 2021; 4: 68–73. (In Russ.).
21. *Денисенко Н. П., Сычев Д. А., Сизова Ж. М., Грачев А. В., Великолуг К. А. Высокая распространенность быстрых метаболизаторов по CYP2C19 среди российских пациентов с язвенной болезнью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015.*
    Denisenko N. P., Sychev D. A., Sizova Zh.M., Grachev A. V., Velikolug K. A. High prevalence of cyp2c19 rapid metabolizers among Russian patients with peptic ulcer disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2015. (In Russ.).
22. *Lim P. W., Goh K. L., Wong B. C. CYP2C 19 genotype and the PPIs-focus on rabeprazole. J Gastroenterol Hepatol. 2005; Suppl: S22–28. https://doi.org/10.1111/j.1440–1746.2005.04167.x*
23. *Fu J., Sun C., He H., Ojha S. H., Shi H., Deng C. L., Sheng Y. The effect of CYP2C 19 gene polymorphism on the eradication rate of Helicobacter pylori by proton pump inhibitors-containing regimens in Asian populations: a meta-analysis. Pharmacogenomics. 2021;22(13):859–879. https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0127*
24. *Бакулина Н. В., Маев И. В., Савилова И. В. и др. Эффективность эрадикации Helicobacter pylori в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR 1 и IL-1β. Терапевтический архив. 2019; 91(8): 34–40.*
    Bakulina N. V., Maev I. V., Savilova I. V. and others. The effectiveness of Helicobacter pylori eradication depends on the genetic polymorphism of CYP2C 19, MDR 1 and IL-1b. Therapeutic Archive. 2019; 91(8): 34–40. (In Russ).
25. *Денисенко Н. П., Сычев Д. А., Сизова Ж. М., Рожков А. В., Кондрашов А. В. Влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов славян с язвенной болезнью: метаанализ. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 135 (11):11–16.*
    Denisenko N. P., Sychev D. A., Sizova Zh.M., Rozhkov A. V., Kondrashov A. V. The effect of CYP2C 19 polymorphisms on the effectiveness of triple eradication therapy based on PPIS in Slavic patients with peptic ulcer disease: a meta-analysis. Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 135 (11):11–16. (In Russ).
26. *Zihlif M., Bashaireh B., Rashid M., alMadani Z., jarrar Y. Effect of major CYP2C 19 genetic polymorphisms on Helicobacter pylori eradication based on different treatment regimens. Biomedical Reports. 2022; 16 (2): 1–6. https://doi.org/10.3892/br.2021.1485*
27. *Furuta T., Shirai N., Xiao F. et al. Effect of high-dose lansoprazole on intragastic pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C 19. Clin Pharmacol Ther. 2001; 70 (5): 484–492. https://doi.org/10.1067/mcp.2001.119721*

Статья поступила / Received 07.10.2025
Получена после рецензирования / Revised 15.10.2025
Принята в печать / Accepted 21.10.2025

Сведения об авторах

Белковец Анна Владимировна, *заслуженный ветеран СО РАН, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, главный врач клиники[1], проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней[2].*
E-mail: a_belkovets@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2610-1323

Кручинина Маргарита Витальевна, *заслуженный ветеран СО РАН, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией гастроэнтерологии[1], проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней[2].*
E-mail: kruchmargo@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0077-3823

Иванова Анастасия Андреевна, *д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний[1]. E-mail: ivanova_a_a@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9460-6294*

Щербакова Лилия Валерьевна, *заслуженный ветеран СО РАН, ст. научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований[1]. E-mail: shcherbakovalv@bionet.nsc.ru*

Сеньшина Полина Алексеевна, *клинический ординатор[1].*
E-mail: psnshna@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич, *д.м.н., проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний[1], проф. кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета[2]. E-mail: medik11@mail.ru.*
ORCID: 0000-0002-7165-4496

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Автор для переписки: *Белковец Анна Владимировна. E-mail: a_belkovets@bk.ru*

About authors

Belkovets Anna V., *Honored Veteran of RAS Siberian Branch, DM Sci (habil.), associate prof., leading researcher at Gastroenterology Laboratory, chief physician at the Clinic[1], professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases[2].*
E-mail: a_belkovets@bk.ru. ORCID: 0000-0002-2610-1323

Kruchinina Margarita V., *Honored Veteran of RAS Siberian Branch, DM Sci (habil.), associate prof., leading researcher, head of Gastroenterology Laboratory[1], prof. at Dept of Internal Medicine Propaedeutics[2]. E-mail: kruchmargo@yandex.ru.*
ORCID: 0000-0003-0077-3823

Ivanova Anastasia A., *DM Sci (habil.), senior researcher at Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases[1]. E-mail: ivanova_a_a@mail.ru.*
ORCID: 0000-0002-9460-6294

Shcherbakova Liliya V., *Honored Veteran of RAS Siberian Branch, senior researcher at Laboratory of Clinical, Population, and Preventive Research[1].*
E-mail: shcherbakovalv@bionet.nsc.ru

Senyina Polina A., *clinical resident[1]. E-mail: psnshna@yandex.ru*

Maksimov Vladimir N., *DM Sci (habil.), prof., head of Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases[1], professor at Dept of Medical Genetics and Biology of Faculty of Preventive Medicine[2]. E-mail: medik11@mail.ru.*
ORCID: 0000-0002-7165-4496

[1] Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics RAS Siberian Branch, Novosibirsk, Russia
[2] Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: *Belkovets Anna V. E-mail: a_belkovets@bk.ru*

Для цитирования: Белковец А. В., Кручинина М. В., Иванова А. А., Щербакова Л. В., Сеньшина П. А., Максимов В. Н. Влияние генетического полиморфизма гена CYP2C19 на результаты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* инфекции. *Медицинский алфавит.* 2025; (25): 39–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-25-39-46

For citation: Belkovets A. V., Kruchinina M. V., Ivanova A. A., Scherbakova L. V., Senshina P. A., Maksimov V. N. The influence of genetic polymorphism of the CYP2C19 gene on the results of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Medical alphabet.* 2025; (25): 39–46. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-25-39-46