

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ЦИТОХРОМА P450 2C19 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ИСХОД ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ В КРЫМСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского

Был исследован генетический полиморфизм цитохрома P450 2C19, а также изучено его влияние на исход кислотосупрессивной терапии ИПП у 136 пациентов Крымской популяции страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Пациенты были распределены на три группы: с эрозивным эзофагитом – 49, с неэрозивной рефлюксной болезнью – 60, с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (ГП) – 27 человек. Было выявлено, что в данной выборке пациентов Крымской популяции генетический полиморфизм был представлен генотипами *1/*1 и *1/*2. Носительство генотипов *1/*1 и *1/*2 одинаково часто встречается, как среди лиц мужского, так и среди лиц женского пола. У пациентов с генотипом *1/*2 значительно чаще возникает полный ответ на терапию ИПП, а носители генотипа *1/*1 более склонны к развитию неблагоприятного исхода терапии (показатель отношения шансов равен 3,237). В группе ЭЭ одинаково часто встречались носители обоих генотипов *1/*1 и *1/*2, при этом у пациентов с генотипом *1/*1 чаще встречался неблагоприятный исход терапии (показатель отношения шансов равен 1,795). Среди пациентов с НЭРБ значительно чаще встречался благоприятный исход терапии ИПП, однако носительство ни одного из генотипов не было идентифицировано прогностическим фактором. В группе ГП значительно чаще встречалась устойчивость к терапии ИПП, при этом пациенты с генотипом *1/*1 были более склонны к развитию неблагоприятного исхода лечения (показатель отношения шансов равен 2,786).

Ключевые слова: ИПП, ГЭРБ, цитохром P 450, скорость метаболизма, эффективность терапии.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных и потенциально серьезных заболеваний пищевода, имеющим в последнее время достоверную тенденцию к увеличению распространенности и значительно ухудшающим качество жизни пациентов [1]. Стоит отметить, что наибольшую распространенность ГЭРБ имеет в Северной и Южной Америке (18,1%-27,8%), на Ближнем Востоке (8,7%-33,1%), в Австралии (11,6%), Европе (2,5-7,8%) [2].

В основе ГЭРБ лежит заброс содержимого желудка в пищевод – гастроэзофагеальный рефлюкс. Результатом большинства желудочно-пищеводных рефлюксов, физиологических и патологических, является заброс в пищевод кислого желудочного содержимого. Патологический кислый гастроэзофагеальный рефлюкс вызывает повреждение пищевода с развитием типичной рефлюксной симптоматики: изжоги, отрыжки кислым. Это характерно для двух наиболее часто встречающихся форм ГЭРБ – неэрозивной рефлюксной болезни и рефлюкс-эзофагита [3]. В некоторых же случаях, беспо-

коящие симптомы могут возникать и во время физиологического гастроэзофагеального рефлюкса. В таких случаях говорят о гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, которая Римскими критериями IV пересмотра отнесена к функциональным заболеваниям пищевода [4].

Тем не менее, препаратами выбора для купирования рефлюксных симптомов при всех вышеперечисленных состояниях, а также для эпителизации эрозий слизистой оболочки пищевода являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Не смотря на то, что эти препараты далеки от «идеальных» антисекреторных средств, они обладают наиболее выраженной и длительной кислотосупрессивной способностью по сравнению с антацидами и H₂-блокаторами рецепторов гистамина [5].

В метаболизме ИПП ключевую роль играет цитохром P450 2C19 (CYP2C19) [6]. Именно он определяет скорость метаболизма ИПП, которая варьирует в различных этнических группах вследствие феномена генетического полиморфизма [7]. В настоящее время идентифицировано 27 вариантов аллелей CYP2C19, но наиболее подробно описаны CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3,

и CYP2C19 * 17 аллели [8]. Распространенность мутантных аллелей в популяции пациентов с кислотозависимыми заболеваниями может влиять на результат терапии [9].

Как известно, Крымская популяция неоднородна и представлена различными этническими группами [10]. Впервые в этой популяции у пациентов с ГЭРБ был исследован генетический полиморфизм CYP2C19, а также изучено его влияние на исход кислотосупрессивной терапии ИПП.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты генетического исследования полиморфизма гена CYP2C19 у 136 пациентов, соответствующие критериям включения, наблюдавшихся амбулаторно или стационарно ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко (г. Симферополь) за период с 2013 по 2014 гг. Все пациенты были распределены на три группы: с эрозивным эзофагитом (ЭЭ)-49 человек, с неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ)-60 человек, с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (ГП)-27 человек. Во всех трех группах был назначен пантопразол в стандартной дозировке за 30-40 минут до первого приема пищи.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании и выполнение всех необходимых исследований, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет, проживающие в Крыму с верифицированными кислыми рефлюксами. Критерии исключения: эозинофильный эзофагит, функциональная изжога, прочие заболевания пищевода: ахалазия, дивертикулы, рубцовые стриктуры, варикозное расширение вен пищевода, поражения пищевода при склеродермии, СКВ, болезни Крона, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации; злокачественный опухолевый процесс любой локализации; алкогольная и наркотическая зависимость; беременные или кормящие женщины; больные с низкой приверженностью к лечению.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории.

Использовалась тест-система Seeplex® CYP2C19 Genotyping Set. Выявление полиморфных вариантов генов включало следующие этапы: выделение целевой ДНК из крови, амплификация целевой ДНК с помощью двухпраймерной си-

стемы DPOTM (Dual Priming Oligonucleotide), последующий электрофорез в агаровом геле с помощью ScreenTape® системы.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились на персональном компьютере с помощью языка статистического программирования R версии v3.2.0 (R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, ISBN 3-900051-07-0. Vienna, Austria. 2008. <http://www.r-project.org/>).

Для расчета различий в группах сравнения, по параметрам, выраженных в качественных переменных использовался расчет критерия Хи-квадрат и расчет отношения шансов. Критический уровень значимости был установлен на вероятности ошибки первого типа не более 5% ($\alpha < 0,05$). Для количественной оценки результата проведенных исследований использован показатель отношения шансов (ОШ), рассчитывается по формуле:

$$\text{ОШ} = (a/c)/(b/d) = a \cdot d / b \cdot c.$$

При величине показателя больше 1, вероятность события в основной группе выше, чем в контрольной

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного исследования у данной выборки пациентов Крымской популяции генетический полиморфизм был представлен генотипами *1 / *1 и *1 / *2, остальные виды генотипов не встречались, что соответствует данным литературы.

Нами было проанализировано распределение генотипов CYP2C19 в зависимости от пола, результаты анализа представлены в табл. 1. Генотип 1*/1* чаще встречался среди лиц женского пола – 63,2%, а среди лиц мужского пола – 36,8%. Аналогичная картина была выявлена и в отношении генотипа 1*/2*. Носителями мутантного гетерозиготного состояния оказалось 63,4% женщин и 36,6% мужчин ($\chi^2 = 0,001$; D.f.=1; p=0,977). Отношение шансов в группе мужчин составило 1,007 (95%ДИ: 0,754 – 1,316), в то же время, среди женщин данный показатель не достиг значения единицы и оказался статистически не значимым – 0,996 (95%ДИ: 0,622 – 1,630).

Распределения генотипов CYP 2C19 среди мужского и женского пола Крымской популяции

Генотип	Пол, абс. (%)		D.f.	χ^2	p-оценка
	Женский	Мужской			
1*/1*	60 (63,2%)	35 (36,8%)	1	0,001	0,977
1*/2*	26 (63,4%)	15 (36,6%)			
Отношение шансов	0,996	1,007			
95% доверительный интервал	0,754 - 1,316	0,622- 1,630			

При анализе эффективности кислотосупрессивной терапии было выявлено, что среди носителей генотипа 1*/2* полный ответ на терапию ИПП встречался значительно чаще, в 85,4% случаев, чем в группе пациентов с геноти-

пом 1*/1* – 52,6% ($\chi^2= 13,094$; D.f.=1; p=0,000) (табл. 2). Отношение шансов в группе эффективной терапии составило 0,617 (95%ДИ: 0,490 – 0,775), а в группе с неэффективной терапией – 3,237 (95%ДИ: 1,500 – 6,984).

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов CYP 2C19 при различной эффективности терапии

Генотип	Эффективность, абс. (%)		D.f.	χ^2	p-оценка
	Эффективная терапия	Неэффективная терапия			
1*/1*	50 (52,6%)	45 (47,4%)	1	13,094	0,000
1*/2*	35 (85,4%)	6 (14,6%)			
Отношение шансов	0,617	3,237			
95% доверительный интервал	0,490- 0,775	1,500- 6,984			

При дальнейшем анализе были получены интересные данные, касающиеся частоты встречаемости генотипов CYP 2C19 среди пациентов с НЭРБ, ЭЭ и ГП в группах с различным исходом терапии (табл. 3).

У пациентов с ЭЭ не было найдено статистически значимых различий в распределении генотипов CYP2C19 в зависимости от эффективности терапии ($\chi^2=0,915$; D.f.=1; p=0,339). Показатель отношения шансов в группе неэффективной терапии ЭЭ составил 1,795 (95%ДИ: 0,485 – 6,643), а в группе эффективной терапии ЭЭ не достиг значения единицы 0,801 (95%ДИ: 0,543 – 1,182).

В группе НЭРБ значительно чаще наблюдался благоприятный ответ на кислотосупрессив-

ную терапию ИПП ($\chi^2=11,916$; D.f.=1; p=0,001), при этом в 100% наблюдений с благоприятным исходом был определен генотип 1*/2*. Отношение шансов в группе эффективной терапии НЭРБ не достигло значения единицы и составило – 0,548 (95%ДИ: 0,416 – 0,721).

Среди пациентов с ГП значительно чаще наблюдался неблагоприятный исход терапии ($\chi^2=8,429$; D.f.=1; p=0,004), и в 85,7% он встречался у носителей генотипа 1*/1*. Отношение шансов в группе неэффективной терапии ГП составило – 2,786 (95%ДИ: 1,199-6,472). Отношение шансов в группе эффективной терапии ГП не достигло значения единицы и составило – 0,206 (95%ДИ: 0,054-0,783).

**Частота встречаемости генотипов СУР 2С19 среди пациентов с НЭРБ, ЭЭ и ГП
в группах с различным исходом терапии**

	Генотип	Исход, абс. (%)		D.f.	χ^2	p-оценка
		Эффективная терапия	Неэффективная терапия			
ЭЭ	1*/1* (homEM)	25 (64,1%)	14 (35,9%)	1	0,915	0,339
	1*/2* (hetEM)	8 (80,0%)	2 (20,0%)			
	Отношение шансов	0,801	1,795			
	95% доверительный интервал	0,543-1,182	0,485-6,643			
НЭРБ	1*/1* (homEM)	23 (54,8%)	19 (45,2%)	1	11,916	0,001
	1*/2* (hetEM)	18 (100,0%)	0 (0,0%)			
	Отношение шансов	0,548	3,237			
	95% доверительный интервал	0,416-0,721	-			
ГП	1*/1* (homEM)	2 (14,3%)	12 (85,7%)	1	8,429	0,004
	1*/2* (hetEM)	9 (69,2%)	4 (30,8%)			
	Отношение шансов	0,206	2,786			
	95% доверительный интервал	0,054-0,783	1,199-6,472			

Заключение

На основании вышеизложенного, можно сказать, что носительство генотипов 1*/1* и 1*/2* одинаково часто встречается, как среди лиц мужского, так и среди лиц женского пола. Однако, показатель отношения шансов, равный 1,007 свидетельствует о том, что мужской пол более склонен к носительству генотипа 1*/1*, и, как следствие, можно предположить большую вероятность неблагоприятного исхода кислото-супрессивной терапии. При анализе эффективности терапии в общей группе было выявлено, что у пациентов с генотипом 1*/2* значительно чаще возникает полный ответ на терапию ИПП, а носители генотипа 1*/1* более склонны к развитию неблагоприятного исхода (показатель отношения шансов равен 3,237).

При анализе в группах было установлено, что у пациентов с ЭЭ одинаково часто встречались носители обоих генотипов 1*/1* и 1*/2*, при этом неблагоприятный исход терапии чаще встречался у носителей генотипа 1*/2* (показатель отношения шансов равен 1,795). Среди

пациентов с НЭРБ значительно чаще встречался благоприятный исход терапии ИПП, однако носительство ни одного из генотипов не было идентифицировано прогностический фактор, что, по-видимому, могло быть связано с малым размером выборки. В группе ГП значительно чаще встречалась устойчивость к терапии ИПП, при этом пациенты с генотипом 1*/1* были более склонны к развитию неблагоприятного исхода лечения (показатель отношения шансов равен 2,786).

Таким образом, носительство генотипа 1*/1* в группах больных ЭЭ и ГП по данным нашего исследования являлось фактором риска развития неблагоприятного ответа на терапию ИПП. Значимость данного фактора в группе пациентов с НЭРБ требует проведения дополнительных исследований в данной популяции с включением большего числа участников.

Литература

1. И.В. Маев, А.А. Самсонов, П.А. Бельий, Е.Г. Лебедева, Лечащий Врач. – 2011. – Т. 7. – С. 93-95.

2. *El-Serag HB. Et al.* Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. – 2014. – V. 63 – P. 871-80.
3. *Iwakiri K.* Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015 // *J Gastroenterol* – 2016. – V. 51 – P. 751-767.
4. *Шентулин А.А., Курбатова А.А.* Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* – 2016. – Т. 26(4) – С. 124-128.
5. *Scarpignato C. et al.* Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression // *BMC Med.* – 2016. – V. 14 – P. 179.
6. *Desta Z. et al.* Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // *Clin. Pharmacokinet.* – 2002 – V. – 41 – P. 913-58).
7. *Goldstein JA.* Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2001 – V. 52 – P. 349-55.
8. *Ma JD., Lee KC., Kuo GM.* Clinical application of pharmacogenomics // *J. Pharm. Pract.* – 2012 – V. 25 – P. 417-27.
9. *Chaudhry AS., Kochhar R., Kohli KK.* Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors // *Indian J. Med. Res.* – 2008 – V. – 127 – P. 521-30
10. *Петрова А.В.* Роль генетического компонента в предрасположенности к раку молочной железы у женщин различных этнических групп населения Крыма.

Ю.С. Работягова

Тел: +7(978)863-55-95

E-mail: yliyarabotyagova@gmail.com

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляретская. Исследование генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 и его влияние на исход терапии у пациентов с ГЭРБ в Крымской популяции // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 96-101.

INVESTIGATION OF CYTOCHROM P450 2C19 GENETIC POLYMORPHISM AND ITS EFFECT ON THE THERAPY OUTCOME IN PATIENTS WITH GERD IN THE CRIMEAN POPULATION

Yu.S. Rabotyagova, I.L. Klyaritskaya

Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky

Was investigated genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 and studied its effect on outcome of PPIs therapy in 136 patients of the Crimean population suffering from gastroesophageal reflux disease. Patients were divided into three groups: those with erosive esophagitis – 49, with non-erosive reflux disease – 60, with reflux hypersensitivity – 27. It was found that in that sample of patients of the Crimean population genetic polymorphism was introduced *1/*1 and *1/*2 genotypes. Carriage genotypes *1/*1 and *1/*2 are equally common among male and female. Patients with genotype *1/*2 are more likely to occur a complete response to PPIs therapy, than those who carry genotype *1/*1 (odds ratio 3.237). Patients with erosive esophagitis equally common carriers of both genotypes but patients with genotype *1/*1 more common show partial response to PPIs therapy (odds ratio 1,795). Among patients with NERD more often met favorable outcome of PPIs therapy, but the carrier of any of the genotypes was not identified as risk factor. Among patients with reflux hypersensitivity clinical response to PPI therapy affected by CYP2C19 genotype condition: patients with genotype *1/*1 were more likely to develop treatment failures than those with *1/*2 genotype (odds ratio 2,786).

Key words: PPIs, GERD, cytochrome P 450, metabolism, treatment efficacy.

Authors

Yu.S. Rabotyagova

Tel.: +7(978)863-55-95

E-mail: yliyarabotyagova@gmail.com

Yu.S. Rabotyagova, I.L. Klyaritskaya. Investigation of cytochrom P450 2C19 genetic polymorphism and its effect on the therapy outcome in patients with GERD in the Crimean population // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 1. – P. 96-101.