



Влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на эффективность эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* — ключевого фактора канцерогенеза желудка

Боярко А. В.¹, Сеницина И. И.²

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация
² ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Инфекция *Helicobacter pylori* является ключевым фактором риска развития рака желудка, а её эрадикация рассматривается как мера первичной профилактики. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — основа эрадикационной терапии, однако их эффективность в значительной степени зависит от генетического полиморфизма фермента CYP2C19, ответственного за их метаболизм.

Цель. Обобщить и представить данные современных исследований о влиянии генетического полиморфизма CYP2C19 на эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*.

Материалы и методы. Проведён обзор литературы в отечественных и зарубежных базах данных (РИНЦ, PubMed, ResearchGate) по следующим ключевым словам: «полиморфизм CYP2C19», «метаболизм ингибиторов протонной помпы», «эрадикация *Helicobacter pylori*». Проанализированы 41 публикаций, наиболее соответствующих теме исследования.

Результаты. Метаболизм ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) в значительной степени зависит от активности CYP2C19. В зависимости от генотипа CYP2C19 пациенты классифицируются на фенотипы метаболизма: ультрабыстрый (UM), быстрый (RM), нормальный (NM), промежуточный (IM) и медленный (PM). Данные, преимущественно полученные в азиатских популяциях, свидетельствуют, что фенотипы NM и RM/UM ассоциированы с более низкими показателями эрадикации из-за ускоренного метаболизма ИПП и снижения их экспозиции, в то время как фенотипы IM и PM демонстрируют более высокую эффективность. В российской популяции отмечается высокая частота аллеля быстрого метаболизма CYP2C19*17, что предполагает потенциально недостаточный ответ на стандартные дозы ИПП. Рабепразол и эзомеразол в меньшей степени зависят от CYP2C19, что обеспечивает более стабильную эффективность у пациентов с разными генотипами. Клинические рекомендации (CPIC, DPWG) предлагают использовать генотипирование CYP2C19 для персонализации доз ИПП.

Заключение. Генетический полиморфизм CYP2C19 является важным фактором, определяющим фармакокинетику ИПП и эффективность эрадикации *H. pylori*. Фармакогенетическое тестирование CYP2C19 может служить полезным инструментом для персонализации антихеликобактерной терапии, особенно в популяциях с высокой распространённостью аллелей быстрого метаболизма, позволяя выбирать оптимальный ИПП и его дозу для преодоления рефрактерности и повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: эрадикация *Helicobacter pylori*; ингибиторы протонной помпы; H+/K+-АТФаза; изофермент CYP2C19; фармакогенетика

Для цитирования:

Боярко А. В., Сеницина И. И. Влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на эффективность эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* — ключевого фактора канцерогенеза желудка. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):5–13. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-5-13>. EDN: HTYGVG.

Поступила: 20.04.2025. **В доработанном виде:** 21.05.2025. **Принята к печати:** 10.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

The effect of the genetic polymorphism of CYP2C19 on the effectiveness of eradication of *Helicobacter pylori* infection, a key factor in gastric carcinogenesis

Alexey V. Boyarko¹, Irina I. Sinitsina²

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Background. *Helicobacter pylori* infection is a major risk factor for gastric cancer, and its eradication is considered a primary preventive measure. Proton pump inhibitors (PPIs) are a cornerstone of eradication therapy, but their efficacy is significantly influenced by genetic polymorphisms in the CYP2C19 enzyme, which is responsible for their metabolism.

Objective. To summarize and present current research on the impact of CYP2C19 genetic polymorphism on the effectiveness of *H. pylori* eradication therapy.

Materials and methods. A literature review was conducted using Russian and international databases (RSCI, PubMed, ResearchGate) with keywords including "CYP2C19 polymorphism," "proton pump inhibitor metabolism," and "Helicobacter pylori eradication." A total of 41 publications most relevant to the topic were analyzed.

Results. The metabolism of first-generation PPIs (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole) is highly dependent on CYP2C19 activity. Patients are classified into different metabolic phenotypes (ultrarapid – UM, rapid – RM, normal – NM, intermediate – IM, poor – PM) based on their CYP2C19 genotype. Evidence,

primarily from Asian populations, indicates that NM and RM/UM phenotypes are associated with lower eradication rates due to accelerated PPI metabolism and reduced drug exposure, whereas IM and PM phenotypes show higher efficacy. The Russian population has a high frequency of the rapid metabolizer allele CYP2C19*17, suggesting potential suboptimal response to standard PPI doses. Rabeprazole and esomeprazole demonstrate less dependence on CYP2C19, leading to more consistent efficacy across different genotypes. Clinical guidelines (e.g., CPIC, DPWG) recommend genotype-guided PPI dosing to optimize therapy.

Conclusion. CYP2C19 genetic polymorphism is a critical determinant of PPI pharmacokinetics and the effectiveness of *H. pylori* eradication. Pharmacogenetic testing for CYP2C19 can be a valuable tool for personalizing anti-*Helicobacter* therapy, particularly in populations with a high prevalence of rapid metabolizer alleles, by enabling the selection of the most appropriate PPI and its dose to overcome refractoriness and improve treatment outcomes.

Keywords: *Helicobacter pylori* eradication; proton pump inhibitors; H⁺/K⁺-ATPase; isoenzyme CYP2C19; pharmacogenetics

For citations:

Boyarko AV, Sinitsina II. The effect of the genetic polymorphism of CYP2C19 on the effectiveness of eradication of *Helicobacter pylori* infection, a key factor in gastric carcinogenesis. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-5-13>. EDN: HTYGVC.

Received: 20.04.2025. **Revision received:** 21.05.2025. **Accepted:** 10.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

На сегодняшний день хронический гастрит (ХГ), ассоциированный с *H. pylori* является одним из самых распространённых заболеваний в мире [7, 16]. Инфекция *H. pylori* — извитая грамотрицательная бактерия, колонизирующая слизистую оболочку желудка (СОЖ), признана главным этиологическим фактором ХГ и отнесена в число инфекционных онкогенов первого класса [7, 14, 15]. ХГ ассоциированный с *H. pylori* является фоном для развития целого ряда заболеваний, таких как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рака желудка (РЖ) [7, 14, 16].

Рак желудка остаётся третьей по распространённости причиной смерти в структуре онкологических заболеваний во всём мире [19], а инфекция *H. pylori* играет ключевую роль в его патогенезе [14, 15, 18]. Известно, что MALT-лимфома желудка также тесно связана с инфекцией *H. pylori*, а эрадикационная терапия рассматривается в качестве предпочтительного метода лечения ранней стадии MALT-лимфомы желудка [7, 15, 17, 20].

Длительная персистенция *H. pylori*, индуцирует воспаление, приводящее к последовательным изменениям слизистой оболочки желудка (СОЖ) известным как каскад P. Correa — развитие РЖ путём прогрессирования патологических процессов в СОЖ; активное воспаление, формирование атрофии, ки-

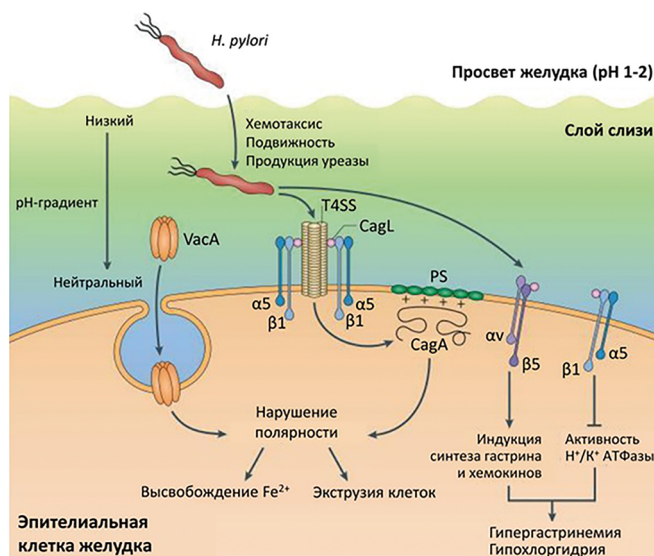


Рис. 1. Факторы колонизации и персистенции инфекции *H. pylori* [Salama NR, et al., 2013]

Fig. 1. Factors of colonization and persistence of *H. pylori* infection [Salama NR, et al., 2013]

Примечания: T4SS — секреторная система IV типа; PS — фосфатидилсерин.

Notes: T4SS is a type IV secretory system; PS is phosphatidylserine.

шечной метаплазии (КМ), далее — возникновение интэпитеальной неоплазии (дисплазии) и в итоге аденокарциномы желудка (рис. 1, 2) [7, 14, 15, 21].

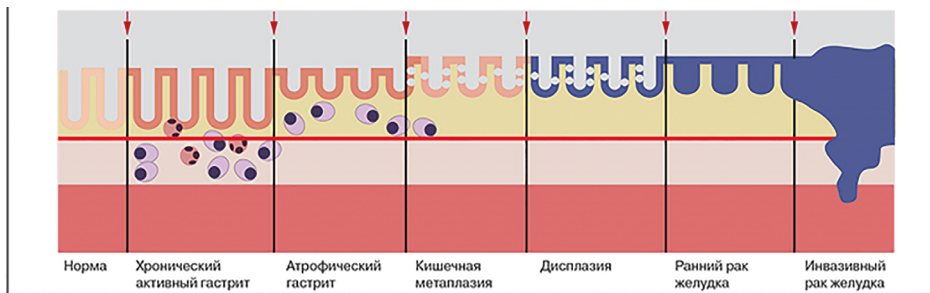


Рис. 2. Каскад P. Correa — трансформация патологических изменений в СОЖ от нормы до РЖ [Correa P, 1984]

Fig. 2. R. Correa's cascade — transformation of pathological changes in the LES from normal to RLS [Correa P, 1984]

Безусловно, существуют различные факторы, определяющие тяжесть и скорость изменения СОЖ: хронические гастриты иной этиологии (аутоиммунный гастрит, вирус Эпштейн–Барр), наследственность, изменения в составе микробиома желудка, генетические особенности макроорганизма, участвующие в регуляции воспаления; гены цитокинов, рецепторов клеток СОЖ, гены, участвующие в репарации ДНК клеток, а также ожирение, табакокурение и злоупотребление крепким алкоголем; рацион с высоким содержанием соли и обработанного мяса, дефицит овощей и фруктов [7, 14, 15, 25]. Следует учитывать мультипликативный эффект различных этиопатогенетических факторов. Однако самым значимым фактором риска развития РЖ, признана инфекция *H. pylori* [24].

Своевременная эрадикация инфекции *H. pylori* может предотвратить прогрессирование предраковых изменений СОЖ, а в некоторых случаях способствовать их частичному регрессу [7, 14, 22]. Однако при уже

сформированной интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) — как основного морфологического предиктора финального этапа онкотрансформации, эрадикация *H. pylori* не имеет преимуществ в отношении предотвращения прогрессирования до РЖ (рис. 3) [7, 14, 23].

Снижение заболеваемости и смертности, связанной с РЖ, подчёркивает клиническую значимость эрадикационной терапии как ведущего метода первичной профилактики в канцерогенезе желудка [7, 14, 15, 18, 22]. Отмечено, что снижение инфицированности *H. pylori* в нашей стране коррелирует со снижением заболеваемости язвенной болезнью и РЖ [7]. Однако распространённость *H. pylori* среди взрослого населения остаётся достаточно высокой [1]. Так, средняя распространённость инфекции *H. pylori* в Москве составила 37,06 %, достигая максимальных значений 45,45 % в возрастной группе 46–55 лет [2]. Таким образом, своевременная диагностика и эрадикация инфекции *H. pylori*, до развития предраковых изменений СОЖ, является наиболее эффективной мерой для снижения риска развития тяжёлых осложнений у больных ХГ [1, 7, 14, 15].

Методы / Methods

Поиск данных для обзора литературы проводился среди отечественных и зарубежных источников в базах Российского индекса научного цитирования по следующим ключевым словам «полиморфизм CYP2C19», «метаболизм ингибиторов протонной помпы», «эрадикация *Helicobacter pylori*». Анализ зарубежных источников проводился в базах PubMed, ResearchGate по следующим ключевым словам «CYP2C19 polymorphism», «Metabolism of proton pump inhibitors», «*Helicobacter pylori* eradication». Отбор публикаций осуществлялся на основе их названий и аннотаций, в результате было найдено 199 публикаций на английском языке, соответствующих требованиям запроса. При подборе источников литературы проанализирована 41 публикация, наиболее соответствующая исследуемой теме: влияние полиморфизмов CYP2C19 на показатели эрадикации *H. pylori* у пациентов, получающих лечение ингибиторами протонной помпы; связь полиморфизма CYP2C19 с эффективностью ингибиторов протонной помпы; роль ингибиторов протонной помпы в лечении язвенной болезни.

Результаты / Results

Отмечена широкая распространённость гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* во всём мире. Доказано, что атрофический гастрит с поражением тела желудка и гипохлоргидрией, является значимым фактором риска РЖ [7, 14]. По мировым данным инфекция *H. pylori* является причиной почти 90 % случаев дистального РЖ [25]. В России по данным МНИОИ им. П.А. Герцена в 2023 г. абсолютное число впервые

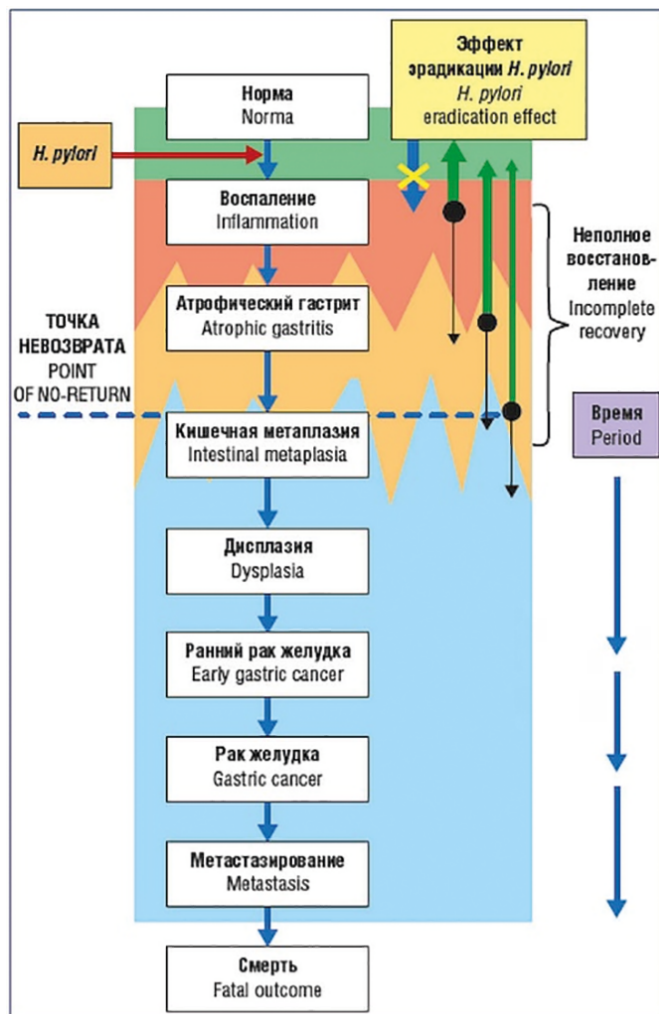


Рис. 3. Влияние эрадикации *H. pylori* на канцерогенез желудка в зависимости от времени её проведения [Uno Y, 2019]
Fig. 3. The effect of *H. pylori* eradication on gastric carcinogenesis, depending on the time of eradication [Uno Y, 2019]

установленного диагноза рака желудка составило 19 380 человек, при этом отмечена высокая смертность — 13 605 человек (70,2 %), средний возраст 68 лет [4].

В настоящее время эрадикационная терапия рассматривается как первичная профилактика, снижающая риск развития РЖ [7, 14, 15, 18]. Анализ имеющихся данных также свидетельствует об эффективности эрадикации *H. pylori* в качестве первичной терапии при ранней стадии MALT-лимфомы [17]. Согласно клиническим рекомендациям всем взрослым пациентам с выявленной инфекцией *H. pylori*, рекомендовано проведение эрадикационной терапии в качестве этиотропного лечения, вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов диспепсии [7, 14].

В схемах эрадикации *H. pylori* применяются ингибиторы протонной помпы (синонимы: ИПП, блокаторы H⁺/K⁺-АТФазы, блокаторы водородной помпы) — класс лекарственных препаратов с антисекреторным эффектом [5]. ИПП являются ключевым компонентом режима эрадикации *H. pylori*. Они работают за счёт повышения уровня pH в желудке, тем самым увеличивая стабильность и биодоступность антибиотиков в желудке. Кроме того, ИПП также повышают чувствительность *H. pylori* к антибиотикам [26]. На сегодняшний день в РФ зарегистрировано 6 препаратов из группы ИПП — омепразол, лансопразол, пантопразол и рабепразол, эзомепразол (S-изомер омепразола) и декслансопразол (R-энантиомер лансопразола).

Клинические рекомендации по лечению инфекции *H. pylori* с целью повышения эффективности эрадикационной терапии рекомендуют использовать рабепразол и эзомепразол [7, 14]. Однако, как показали Liu Y, et al. на китайской популяции наиболее часто назначаемым препаратом из группы ИПП при эрадикации *H. pylori*

был пантопразол (38,69 %), вторым рабепразол (31,79 %), и третьим по частоте назначения омепразол (20,93 %) (рис. 4) [27]. Данных по статистике назначения ИПП в схемах эрадикации *H. pylori* в РФ найти не удалось, однако известно, что наиболее популярным среди назначений ИПП в нашей стране по-прежнему остаётся омепразол.

Особенности метаболизма ингибиторов протонной помпы / Features of proton pump inhibitor metabolism

Известно, что оптимальным методом контроля желудочной секреции служит блокада протонной помпы (H⁺/K⁺-АТФазы) париетальной клетки как конечного звена продукции хлористоводородной кислоты (HCl) [11]. ИПП — являются пролекарством и в системном кровотоке находятся в неактивном состоянии, будучи слабым основанием они кумулируются в секреторных канальцах париетальной клетки, где при низком значении pH трансформируются в активную форму — тетрациклический сульфенамид, который в свою очередь, необратимо связывается с протонной помпой (H⁺/K⁺-АТФаза), блокируя секрецию HCl [28].

Таким образом, стойкое подавление кислотопродукции обеспечивается необратимой блокадой H⁺/K⁺-АТФазы париетальной клетки, которая обновляется за счёт синтеза новых молекул протонной помпы через 30–48 ч, что и определяет продолжительность терапевтического действия ИПП, несмотря на то, что период полувыведения самих ИПП составляет всего 1–2 ч [8].

Метаболизм ИПП осуществляется посредством вклада различных микросомальных изоферментов печени, относящихся к системе цитохрома P450 — CYP2C19 и CYP3A4 [10, 12]. Изофермент CYP2C19 имеет наибольшее значение в метаболизме ИПП и в конечном счёте определяет основные фармакокинетические показатели — максимальную концентрацию (C_{max}), площадь под кривой (AUC), клиренс, тогда как изофермент CYP3A4 является вторичным в отношении биотрансформации ИПП [8, 14].

Известно, что CYP2C19 отвечает за более чем 80 % метаболизма омепразола, лансопразола и пантопразола, а декслансопразол — гидроксилируется через CYP2C19 и окисляется до сульфенамида через CYP3A4, в свою очередь эзомепразол — метаболизируется с помощью CYP2C19 в меньшей степени, чем омепразол определяя клиренс на 70 и 90 % соответственно [10, 28]. Метаболизм рабепразола в меньшей степени зависит от активности CYP2C19 и CYP3A4 (менее 20 % от введённого рабепразола), основная часть которого, минуя биотрансформацию в печени, неферментативным путём в крови превращается в тиозфир [8, 9, 28].

Полиморфизм гена CYP2C19, рассматривается как фармакогенетический фактор, определяющий активность изофермента CYP2C19, что в свою очередь, оказывает значительное влияние на терапевтическую эффективность ИПП [10, 28, 29].

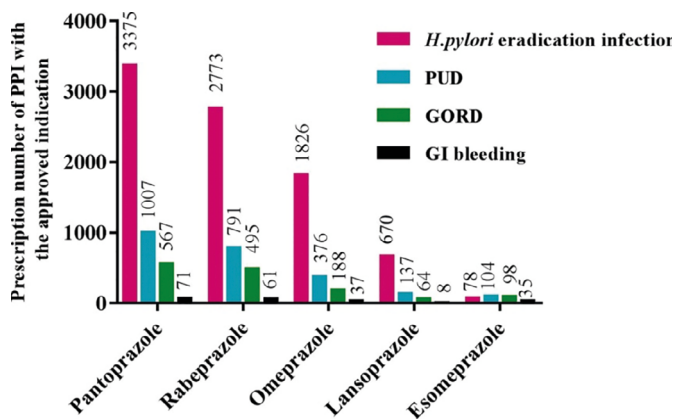


Рис. 4. Количество назначений ингибиторов протонной помпы (рецепты) по показаниям ($n = 25\ 850$) [Liu Y, et al. 2020]

Fig. 4. Number of proton pump inhibitor prescriptions (recipes) by indication ($n = 25\ 850$) [Liu Y, et al. 2020]

- эрадикация *H. pylori*
- пептическая язва
- ГЭРБ
- желудочно-кишечное кровотечение

Влияние генетического полиморфизма CYP2C19 на фармакокинетику ингибиторов протонной помпы / The effect of CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of proton pump inhibitors

Ген CYP2C19 имеет множество аллельных вариантов — около 37, включая редкие делеции гена [3, 6]. В свою очередь, аллели классифицируются на функциональные группы: с нормальной функцией (CYP2C19*1), сниженной функция (CYP2C19*9), отсутствием (CYP2C19*2 и *3) и повышенной функцией (CYP2C19*17) [8, 9].

Метаболический фенотип пациента по CYP2C19 вариативен: ультрабыстрый (UM), быстрый (RM), нормальный (NM), промежуточный (IM) и медленный (слабый) метаболизатор (PM) [9, 13]. Наиболее распространённый аллельный вариант CYP2C19*2, кодирующий нефункциональный белок, имеют около

25–35 % европейцев и африканцев и примерно 60 % азиатов [30]. Фенотип RM встречается в 2–5 % среди европейцев и африканцев и у 15 % азиатов [31]. Среди IM — около 30 % европейцев и африканцев и 45–50 % азиатов [9]. Наиболее частый вариант в популяции — лица с двумя копиями «дикого» аллеля CYP2C19*1/*1 классифицируются как NM.

Лица с одним «диким» и одним аллелем повышенной функции (*1/*17) являются RM — у 30 % европейской и африканской популяции и примерно у 2–4 % азиатов [9, 28]. Лица с двумя копиями повышенной функции (*17/*17) относятся к UM. Однако у лиц с диплотипом (*2/*17) повышенная функция аллеля (*17) не компенсирует нефункционирующий аллель (*2), такой вариант относят к IM (табл. 1) [9, 28].

Определение прогнозируемого фенотипа на основе комбинаций аллельных функций представлено в табл. 2 [28, 32].

Таблица 1

Частота распределения (%) полиморфных генов CYP2C19 [30]

Table 1

Distribution frequency (%) of polymorphic CYP2C19 genes [30]

Генотип/ диплотип CYP2C19	Прогнозируемый фенотип CYP2C19	Европейцы	Афро-американцы	Азиаты
*17/*17	UM	5	4	~1
*1/*17	RM	27	24	2–16
*1/*1	NM	42	39	23–45
*1/*2, *1/*3	IM	27	32	46–47
*2/*2, *2/*3, *3/*3 и другие нефункциональные аллели	PM	3	4	12–15

Примечания: UM — ультрабыстрый метаболизатор; RM — быстрый метаболизатор; NM — нормальный метаболизатор; IM — промежуточный метаболизатор; PM — медленный (слабый) метаболизатор.
Notes: UM — ultra-fast metabolizer; RM — rapid metabolizer; NM — normal metabolizer; IM — intermediate metabolizer; PM — slow (weak) metabolizer.

Таблица 2

Прогнозируемый фенотип CYP2C19 на основе выявленного генотипа

Table 2

Predicted CYP2C19 phenotype based on the identified genotype

Прогнозируемый фенотип CYP2C19	Генотип	Диплотипы CYP2C19
Ультрабыстрый метаболизатор	Индивидуум, несущий два аллеля с повышенной функцией	*17/*17
Быстрый метаболизатор	Индивидуум, несущий один аллель с нормальной функцией и один аллель с повышенной функцией	*1/*17
Нормальный метаболизатор	Индивидуум, несущий два нормальных функциональных аллеля	*1/*1
Вероятный промежуточный метаболизатор	Индивид, несущий один аллель нормальной функции и один аллель сниженной функции или один аллель повышенной функции и один аллель сниженной функции или два аллеля сниженной функции	*1/*9, *9/*17, *9/*9
Промежуточный метаболизатор	Индивид, несущий один аллель с нормальной функцией и один аллель без функции или один аллель с повышенной функцией и один аллель без функции	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
Вероятно, медленный метаболизатор	Индивид, несущий один аллель со сниженной функцией и один аллель с отсутствием функции	*2/*9, *3/*9
Медленный метаболизатор	Индивид, несущий два нефункциональных аллеля	*2/*2, *3/*3, *2/*3
Неопределённый метаболизатор	Индивид, несущий один или два неопределённых функциональных аллеля	*1/*12, *2/*12, *12/*14

По результатам крупного метаанализа на азиатской популяции *Zhao X, et al.* проанализировали успешность эрадикации *H. pylori* в зависимости от полиморфизма CYP2C19 у пациентов, получавших лечение различными ИПП. Выявлен, очевидно, более низкий процент излечения у лиц с генотипом NM, в сравнении с IM при лечении омепразолом (66,4 vs 84,1 %), лансопразолом (76,1 vs 85,6 %), но не рабепразолом, эзомепразолом или пантопразолом. Авторы отмечают, что пациенты, относящиеся IM и RM, демонстрируют значительно более высокую эффективность эрадикационной терапии, по сравнению с пациентами NM [33].

Fu J, et al. в своём исследовании также подтверждают вывод своих коллег о том, что генотип RM способствует более эффективному лечению *H. pylori* в азиатской популяции [34].

Zihlif M, et al. провели исследование среди иорданских пациентов, инфицированных *H. pylori* ($n = 141$), которые были генотипированы по CYP2C19*2 и CYP2C19*17. Все получали тройную или последовательную терапию на основе лансопразола. Данные по эрадикации составили 84,6 и 64,5 % в группе пациентов с фенотипом IM и RM соответственно. По мнению авторов, достоверной разницы в эффективности лечения не обнаружено [35].

Следует отметить слабую методологию по оценке контроля лечения, который проводился либо с помощью фекального антигенного теста, либо на основании отзывов пациентов об улучшении их состояния. Нужно сказать, что большое количество работ, посвящённых изучению влияния CYP2C19, на метаболизм ИПП, проводились на азиатской популяции, где распространённость высокофункционального аллеля CYP2C19*17 значительно ниже [3]. Важно получить представление о частоте встречаемости CYP2C19*17 в европейской популяции, в том числе в РФ.

Так, в крупном отечественном исследовании Сычева ДА и соавт. представили данные о полиморфизме гена CYP2C19 у российских больных язвенной болезнью ($n = 971$). Распределение по генотипам CYP2C19 было следующим — 317 (32,65 %) пациентов носители CYP2C19*1/*1 отнесены к RM, 386 (39,85 %) больных с генотипом CYP2C19*1/*17 или CYP2C19*17/*17 с метаболическим статусом UM, 251 (25,85 %) были носителями IM и 17 (1,75 %) лиц с фенотипом RM. Выявлено, что частота аллеля CYP2C19*17 у российских пациентов, как правило, выше, чем в шведской (18 %) и китайской (4 %) популяциях, поэтому можно ожидать низкий эффект от стандартной дозы ИПП в этой группе пациентов.

Авторы подчёркивают, что фармакогенетическое тестирование CYP2C19 — полезный инструмент для персонализированного подхода к назначению ИПП [13].

Исследователи из Канады, *Scodellaro S, et al.* оценивали клиническую значимость статуса метаболизатора CYP2C19 для выбора терапии ИПП у детей с эозино-

фильным эзофагитом (ЭоЭ) ($n=69$); распределение по метаболической активности CYP2C19 — 36 % лиц с фенотипом UM/RM, также 36 % больных с NM и 28 % составляла группа с метаболическим статусом IM/RM. Авторы показали, что отсутствие ответа на применение ИПП у детей с ЭоЭ, вероятно, обусловлено неадекватной дозировкой ИПП у лиц с фенотипом UM и RM. Определение метаболического статуса CYP2C19 при лечении ИПП первого поколения приводит к изменению тактики и повышению эффективности фармакотерапии. Рекомендовано учитывать ФГТ для индивидуализации терапии ИПП и оптимизации дозировки [36].

По нашему мнению, полученные результаты по корректировке доз ИПП на основании метаболической активности CYP2C19 также могут быть экстраполированы на режим назначения ИПП в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*.

В своём анализе данных *Shah SC, et al.* не отмечают взаимосвязи между вариантами CYP2C19 и неудачей в лечении *H. pylori*, если в схемах эрадикации применялись ИПП, менее зависящие от активности изофермента CYP2C19 [37].

Многочисленные работы доказывают взаимосвязь генотипа CYP2C19 с плазменной концентрацией ИПП первого поколения, а метаболический статус IM и RM определяет замедление метаболизма и, как следствие, увеличивает концентраций этих ИПП в крови, что в итоге способствует возрастанию эффективности терапии [13, 28]. Установлено, что аллельный вариант CYP2C19*17 ассоциирован с повышенной активностью фермента CYP2C19, и является предиктором терапевтической неудачи при лечении ИПП [13, 28].

В руководстве Голландской рабочей группой по фармакогенетике (DPWG), даны рекомендации по режиму дозирования для омепразола, эзомепразола, пантопразола и лансопразола в зависимости от генотипа CYP2C19. Так, для быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов (RM/UM) показано увеличение дозы для пантопразола на 400 %, лансопразола на 200 % и омепразола на 100–200 %, для эзомепразола рекомендовано увеличение дозы на 50–100 % [40].

Заключение / Conclusion

Ещё в 1994 г. бактерия *H. pylori* была отнесена Международным агентством по изучению рака (IARC) к канцерогенам первой группы, что подчёркивает её ключевую роль в развитии РЖ. В настоящее время доказано, что элиминация *H. pylori* может обеспечить долгосрочную защиту от РЖ в группах высокого риска [22, 38]. Следует сказать, что эрадикация *H. pylori*, как мера первичной профилактики РЖ, оказывается, наиболее эффективной у инфицированных лиц, не имеющих исходных предраковых изменений СОЖ [7, 14, 38].

ИПП являются основной лекарственной группой, входящей в схемы эрадикации инфекции *H. pylori* [29].

В свою очередь, терапевтический эффект ИПП зависит от полиморфизма гена *CYP2C19* оказывающим влияние на метаболизм этой группы препаратов [12, 28].

Определено, что у быстрых (RM/UM) и медленных (PM) метаболизаторов показатель AUC значительно отличается для ИПП первого поколения — омепразола в 6,3; пантопразола 6,0 и лансопразола 4,3 раза и только лишь в 1,9 раза для рабепразола, в виду менее значимой роли *CYP2C19* в его метаболизме [28]. Очевидно, что эта генетически детерминированная зависимость может предопределять эффективность применения ИПП в схемах эрадикации, что имеет значение быстрых и ультрабыстрых (RM/UM) метаболизаторов [13, 28, 33].

В российской популяции показана высокая частота встречаемости аллеля *CYP2C19**17, который может рассматриваться как предиктор низкой эффектив-

ности ИПП [1, 8]. Фармакогенетическое тестирование *CYP2C19* может быть полезным инструментом, способствующим оптимизации терапии ИПП, преодолению рефрактерности, и в итоге повышающим эффективность лечения *H. pylori* [10, 13].

На основании полученных данных, можно определённо сказать, что при назначении практически всех ИПП следует учитывать генетический полиморфизм *CYP2C19*. В меньшей степени это относится к рабепразолу, учитывая особенности его метаболизма [28, 39].

Персонализированная стратегия назначения ИПП на основе фармакогенетического тестирования *CYP2C19*, может быть полезным инструментом в работе практикующего врача для достижения максимального эффекта при назначении антихеликобактерной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боярко Алексей Владимирович — к. м. н., врач-гастроэнтеролог ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-4621>
РИНЦ SPIN-код: 4191-5355

Синицина Ирина Ивановна — д. м. н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: sinitsina-irina@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>
РИНЦ SPIN-код: 3798-6945

ABOUT THE AUTHORS

Alexey V. Boyarko — PhD, Cand. Sci. (Med.), gastroenterologist of the FSBF FRCC of the FMBA, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-4621>
RSCI SPIN code: 4191-5355

Irina I. Sinitsina — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: sinitsina-irina@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>
RSCI SPIN code: 3798-6945

Список литературы / References

1. Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Бордин Д.С., Маев И.В. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы: систематический обзор и метаанализ. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):463-470. [Andreev DN, Khurmatullina AR, Bordin DS, Maev IV. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among adults in Moscow: a systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(5):463-470. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2025.05.203250.
2. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е., и др. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(5):260-267. [Bordin DS, Kuznetsova ES, Stauver EE, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: a systematic review. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(5):260-267. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-5-3.
3. Рута А.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., и др. Связь генотипов CYP2C19 с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики ингибиторов протонной помпы: обзор литературы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):15-22. [Ruta AV, Luchinina EV, Shelekhova TV, et al. Relationship between CYP2C19 genotypes and proton pump inhibitors's pharmacokinetics and pharmacodynamics: review. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):15-22. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-15-22.
4. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. [Malignant Neoplasms in Russia in 2023 (Incidence and Mortality) / edited by A.D. Kaprin [et al.] Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 276 p. (In Russ.). ISBN 978-5-85502-298-8.
5. Тихонов С.В., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., и др. Новые достижения фармакологии для практической медицины при профилактике и терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(8):33-40. [Tikhonov SV, Kareva EN, Serebrova SYu, et al. New achievements of pharmacology for practical medicine in prevention and therapy of acid-dependent diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):33-40. (In Russ.). doi: 10.21518/ms2023-133.
6. Перфилова К.М., Бутина Т.Ю., Неумоина Н.В., и др. Полиморфизм гена CYP2C19 при впервые выявленной и персистирующей хеликобактерной инфекции. В книге: *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы*. Москва, 2023. С. 173-174. [Perfilova KM, Butina TYu, Neumoina NV, et al. Polymorphism of the CYP2C19 gene in newly diagnosed and persistent *Helicobacter pylori* infection. In: *Infectious diseases in the modern world: evolution, current and future threats*. Moscow, 2023. Pp. 173-174. (In Russ.).
7. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72-93. [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72-93. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93.
8. Прикладная фармакогенетика: монография / [Сычев Д. А., Абдуллаев Ш. П., Аметов А. С. [и др.]]; под редакцией Д. А. Сычева. Москва: Триада, 2021. 494 с. [Applied pharmacogenetics: a monograph / [Sychev DA, Abdullaev ShP, Ametov AS. [et al.]]; ed by DA Sychev. Moscow: Triad Publ., 2021. (In Russ.). ISBN 978-5-94789-982-5.
9. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп. *РМЖ*. 2021;29(4):68-73. [Kareva EN. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *RMJ*. 2021;29(4):68-73. (In Russ.).]
10. Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М., и др. Влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований). *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2021;(4):66-73. [Neumoina MI, Shmakova TV, Perfilova KM, et al. Effects of CYP2C19

- Polymorphism on Metabolism and Effectiveness of Proton Pump Inhibitors: A Review of Clinical and Laboratory Studies. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;(4):66-73. (In Russ.). doi: 10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73.
11. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(1):49-70. [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults (Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(1):49-70. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70.
12. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM, et al. CYP3A and CYP2C19 activity in urine in relation to CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C19 polymorphisms in Russian peptic ulcer patients taking omeprazole. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2018 Jun 18;11:107-112. doi: 10.2147/PGPM.S159708.
13. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М., и др. 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 NP, Sychev DA, Sizova ZhM, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple eradication therapy in slavic patients with peptic ulcers: a meta-analysis. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016;135(11):11-16. (In Russ.).]
14. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
15. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, et al; RE.GA.IN; RE GA IN. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative—updating the updates. *Gut*. 2024 Feb 23;73(3):407-441. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331164.
16. Shirani M, Pakzad R, Haddadi MH, et al. The global prevalence of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023 Aug 19;23(1):543. doi: 10.1186/s12879-023-08504-5.
17. Lemos FFB, de Castro CT, Calmon MS, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of early-stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: An up-to-date meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2023 Apr 14;29(14):2202-2221. doi: 10.3748/wjg.v29.i14.2202.
18. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Long-Term Impact of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy on Gastric Cancer Incidence and Mortality in Healthy Infected Individuals: A Meta-Analysis Beyond 10 Years of Follow-Up. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3):754-756.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.027.
19. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2019 Dec 1;5(12):1749-1768. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
20. De Francesco V, Manta R, Marmo R, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with diffuse large B-cell lymphoma of the stomach: A systematic review. *Eur J Haematol*. 2022 Dec;109(6):643-647. doi: 10.1111/ejh.13871.
21. Mulder DT, Hahn AI, Huang RJ, et al. Prevalence of Gastric Precursor Lesions in Countries With Differential Gastric Cancer Burden: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Aug;22(8):1605-1617.e46. doi: 10.1016/j.cgh.2024.02.023.
22. Wu Z, Tang Y, Tang M, et al. The relationship between the eradication of *Helicobacter pylori* and the occurrence of stomach cancer: an updated meta-analysis and systemic review. *BMC Gastroenterol*. 2025 Apr 21;25(1):278. doi: 10.1186/s12876-025-03886-z.
23. Zhu F, Zhang X, Li P, Zhu Y. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric precancerous lesions: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2023 Dec;28(6):e13013. doi: 10.1111/hel.13013.
24. Malfertheiner P, Bornschein J, Selgrad M. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer pathogenesis: a chance for prevention. *J Dig Dis*. 2010 Feb;11(1):2-11. doi: 10.1111/j.1751-2980.2009.00408.x.
25. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 May;20(5):338-349. doi: 10.1038/s41571-023-00747-0. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36959359.
26. Thuy LTT, Nguyen LT, Vu HA, et al. Effect of MDR1 C3435T and CYP2C19 genetic polymorphisms on the outcome of *Helicobacter pylori* eradication treatment in children with gastritis and peptic ulcer, Vietnam. *BMC Pediatr*. 2024 Jul 19;24(1):464. doi: 10.1186/s12887-024-04581-w.

27. Liu Y, Zhu X, Li R, et al. Proton pump inhibitor utilisation and potentially inappropriate prescribing analysis: insights from a single-centred retrospective study. *BMJ Open*. 2020 Nov 26;10(11):e040473. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040473.
28. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Jun;109(6):1417-1423. doi: 10.1002/cpt.2015.
29. Chenchula S, Atal S, Jhaj R, Uppugunduri CRS. Implementing pharmacogenetic testing to optimize proton-pump inhibitors use among Indian population based on CPIC-CYP2C19-PPI dosing guidelines: The need of the hour. *Indian J Pharmacol*. 2024 Jul 1;56(4):277-284. doi: 10.4103/ijp.ijp_198_24.
30. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Apr;14(4):447-460. doi: 10.1080/17425255.2018.1461835.
31. Weitzel KW, Elsey AR, Langaee TY, et al. Clinical pharmacogenetics implementation: approaches, successes, and challenges. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Mar;166C(1):56-67. doi: 10.1002/ajmg.c.31390.
32. Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB). Gene-specific information Tables for CYP2C19. <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19> Ref Materials. Accessed May 21, 2025.
33. Zhao X, Zhang Z, Lu F, et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cure rates of *H. pylori* in patients treated with the proton pump inhibitors: An updated meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 6;13:938419. doi: 10.3389/fphar.2022.938419.
34. Fu J, Sun CF, He HY, et al. The effect of CYP2C19 gene polymorphism on the eradication rate of *Helicobacter pylori* by proton pump inhibitors-containing regimens in Asian populations: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2021 Aug;22(13):859-879. doi: 10.2217/pgs-2020-0127.
35. Zihlif M, Bashaireh B, Rashid M, et al. Effect of major CYP2C19 genetic polymorphisms on *Helicobacter pylori* eradication based on different treatment regimens. *Biomed Rep*. 2022 Jan;16(1):2. doi: 10.3892/br.2021.1485.
36. Shah SC, Tepler A, Chung CP, et al. Host Genetic Determinants Associated With *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021 Nov;161(5):1443-1459. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.043.
37. Scodellaro S, Bortolin KA, Marcon MA, et al. Optimizing proton-pump inhibitor therapy in paediatric eosinophilic esophagitis through CYP2C19 pharmacogenetic testing. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2025 Mar 13;8(3):89-96. doi: 10.1093/jcag/gwaf003.
38. Yan L, Chen Y, Chen F, et al. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Gastric Cancer Prevention: Updated Report From a Randomized Controlled Trial With 26.5 Years of Follow-up. *Gastroenterology*. 2022 Jul;163(1):154-162.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.039.
39. Ferraz AML, Bandarra S, Mascarenhas P, et al. Characterization of CYP2C19*17 Polymorphism in a Portuguese Population Sample Relevant for Proton Pump Inhibitor Therapy—A Pilot Study. *Med. Sci. Forum*. 2021;5(1):19. doi: 10.3390/msf2021005019.
40. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May;89(5):662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.