УДК: 575.224.22:616.329/.33-008.17-085.243.4

КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ

Мавлянов И.Р[1]., Мусаева Д.М[2].
[1]Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан.
[2]Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан.

ACID-DEPENDENT DISEASES: A MODERN VIEW OF PHARMACOTHERAPY

Mavlyanov I.R[1]., Musaeva D.M[2].
[1]Center for Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan.
[2]Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan.

Резюме. *В статье приводятся результаты исследования кислотозависимых заболеваний (КЗЗ) пищеварительной системы – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстного кишечника, раскрываются основные результаты исследования генотипирования больных с КЗЗ по полиморфизму С3435Т гена MDR-1 и CYP2C19:681G>A*2, полиморфизма гена CYP2C19, их взаимосвязь с генотипами вирулентного гена Ice A инфекции H.pylori, частота их встречаемости и влияние генотипов данных генов фармакокинетики лекарственных средств (ЛС) пациента и инфекта на эффективность эрадикационной терапии у больных с КЗЗ. Результаты данного исследования большое значение имеют в подборе персональных режимов дозирования ЛС, фармакотерапии КЗЗ, которые базируются на генотипирование больных и бактерии H.pylori.*

Ключевые слова: *полиморфизм С3435Т гена MDR-1, полиморфизм CYP2C19:681G>A*2 гена CYP2C19, кислотозависимые заболевания, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстного кишечника, ген Ice A бактерии H.pylori, эрадикационная терапия, персонификация фармакотерапии.*

Abstract*. The article presents the results of a study of acid-dependent diseases (ADD) of the digestive system - gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis and gastric ulcer and duodenal ulcer, reveals the main results of a study of genotyping of patients with ADD by the polymorphism C3435T of the MDR-1 gene and CYP2C19:681G>A*2, polymorphism of the CYP2C19 gene and their relationship with the genotypes of the virulent Ice A gene of H.pylori infection, the frequency of their occurrence, the relationship and the influence of the genotypes of these genes of the pharmacokinetics of drugs of the patient and the infection on the effectiveness of eradication therapy in patients with ADD. The results of this study are of great importance in the selection of personal dosage regimens for drugs, pharmacotherapy of CZD, which are based on genotyping of patients and H.pylori bacteria.*

Key words: *polymorphism C3435T of the MDR-1 gene, polymorphisms CYP2C19:681G>A*2 of the CYP2C19 gene, acid-dependent diseases, gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, gastric ulcer and duodenal ulcer, Ice A gene of H.pylori bacteria, eradication therapy, personification of pharmacotherapy.*

Персонифицированный (персонализированный, индивидуа-лизированный) подход широко используется в различных областях медицины [11]. Он постулируется как основной при всех видах терапии, так как обеспечивает эффективность и безопасность данных медицинских процедур. Однако в сложившейся терапевтической практике преимущественно используется патогенетический принцип назначения ЛС и физических методов лечения, учитывающий особенности течения патологического процесса в рамках конкретной нозологической формы [13].

Для исследования полиморфизма генов, кодирующих выработку ферментных систем печени и участвующих в метаболизме ЛС, недавно были получены достижения молекулярной генетики. Новый этап оптимизации лечения терапевтических больных связан с внедрением в клиническую практику генетических исследований, в основе которых лежат технологии молекулярной диагностики [15].

В настоящее время интенсивно разрабатываются и внедряются такие технологии, как генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов, определение гаплотипа, исследование протеомикса, изучение экспрессии генов с помощью технологии биочип/микроэррей [24]. Вследствие разработки указанных технологий сформировались новые направления в фармакологии: фармакогенетика, фармакогеномика и фармакопротеомика [18].

Генетический аппарат человека являются уникальным и становится главной причиной различности ответа организма на терапию фармакологическими препаратами, что требует персонального подхода в терапии [7]. Некоторые ЛС, применяемые в лечении кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), распространенность которой среди населения всех стран составляет 40–50% и часто ассоциируемый с бактериями Helicobacter pylori (H. pylori) [12], метаболизируется двухэтапно - с участием Р-гликопротеина - именуемого как "белка-транспортера", который кодируется геном множественной лекарственной устойчивости (MDR-1) и с участием печеночного изофермента CYP2C19 [23, 25]. В связи с этим изучение значения генов-транспортеров и метаболизаторов фармакокинетики ЛС с учетом генетических особенностей инфекта – бактерий H.pylori для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии КЗЗ является приоритетным направлением и актуальной проблемой медицины [1, 14].

К КЗЗ относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), хронический гастрит (ХГ) и язвенную болезнь (ЯБ) [2].

С 1983 года, когда австралийские ученые Барри Маршалл и Робин Уоррен сделали открытие, оцененное Нобелевской премией, стало известно, что гастрит вызывает H.pylori [3]. Из-за этой бактерии воспаление слизистой оболочки желудка легко может перейти в язву желудка, а затем, даже в злокачественную опухоль.

Ученые утверждают, что более 90% КЗЗ пищеварительной системы ассоциировано с этой инфекцией. H.pylori обитает в желудке почти у 60-80 процентов населения мира [10].

В геноме инфекции H. pylori имеются гены, ассоциированные с повышенной вирулентностью бактерий: Cag A, Vac A, Bab A2 и Ice A гены [22]. Белок, кодируемый геном Cag A (cytotoxin - associated gene), интегрируется непосредственно в эпителиоциты желудка, модулируя экспрессию генов IL - 8, вызывающих выраженные воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка. Протеин Bab A, кодируемый Bab A2 геном (blood group antigen - binding adhesin), определяет плотность колонизации H. pylori на эпителиоцитах желудка. Продукт Ice A гена индуцируется непосредственно при контакте бактерии с эпителиоцитом (induced by contact with epithelium) и возможно определяет тяжесть инфильтрации и эпителиальных повреждений СОЖ, что имеет этнический характер [16].

Находясь под слоем слизи, колонии H.pylori вырабатывают ферменты и токсины (уреазу, каталазу, протеазу и липазу), воздействие которых сопровождаются повреждением слизистого слоя и снижением защитных свойств слизистой оболочки желудка [19]. Выделение токсинов Vac и Cag, а также эндотоксина способно напрямую повреждать клетки эпителия. Липополисахарид H. pylori способствует запуску иммунного воспаления. Уреаза обеспечивает ощелачивание содержимого желудка и по принципу обратной связи формирует гипергастринемию и увеличение продукции соляной кислоты, что сопровождается усилением факторов агрессии [20].

У больных, инфицированных H. pylori с генотипом IceA1, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка полиморфно-ядерными нейтрофилами выше, чем у инфицированных H. pylori с другим генотипом. В ряде работ было показано, что адгезия к эпителиальным клеткам желудка in vitro индуцируется экспрессией IceA1 белка. Однако in vivo детектируются как IceA1, так и IceA2 транскрипты [21].

На основании научных исследований по оптимизации эрадикационной терапии при заболеваниях органов пищеварения, вызванных бактериями H. pylori, получен ряд результатов с учетом генетических факторов, в том числе: генетических маркеров развития и обострения желудочных заболеваний, ассоциированных с H. pylori были доказаны University of Washington, University of Kansas, Atlanta Oral Pathology, Roseman University of Health Sciences (США); хронический гастрит выявляется у каждого второго человека, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки - у каждого десятого человека трудоспособного возраста [17]. Кроме того, существуют предположения, что наличие H. pylori при определенных условиях может вызывать развитие онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта (рак желудка, MALT-лимфома и др.) [9]. На сегодняшний день принято считать бактерий H. pylori главным этиологическим компонентом всех КЗЗ органов пищеварения [5]. В связи с этим в мире проводятся научные исследования по следующим приоритетным направлениям для научного обоснования: оптимизации эрадикационной терапии с учетом генетических факторов больного и бактерий при заболеваниях органов пищеварения, вызванных H. pylori; исследование морфологических изменений слизистой оболочки желудка при H. pylori-ассоциированных патологиях; сравнительная оценка эрадикационной эффективности классической «квадротерапии» у больных с H. pylori-ассоциированными заболеваниями желудка в Узбекистане; персонализированное лечение, основанное на генах, влияющих на фармакокинетику лекарств, для оптимизации лечения КЗЗ пищеварительной системы, связанных с H. pylori. С целью усовершенствования фармакотерапии КЗЗ учёные мира рекомендуют изучить генетические особенности пациента [8]. Учёными нашей страны в этом направлении ведутся широкомасштабные исследования по определению генотипов больных по генам фармакокинетики ЛС для персонификации фармакотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, что служит обеспечению высокой эффективности и безопасности фармакотерапии и подобные исследования являются перспективными [4, 6].

Исходя из вышеизложенного, **целью** нашего исследования явилось разработка принципов персонального подхода к лечению кислотозависимых заболеваний с учетом генетических особенностей пациента и бактерии H. pylori.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование 288 пациентов с КЗЗ, из которых 88 пациентов с ГЭРБ, 100 с ХГ и 100 пациентов с ЯБ, находившиеся на стационарном лечении и наблюдении в отделении гастроэнтерологии и терапии в Бухарской областной многопрофильной клинической больнице и в Бухарском городском медицинском центре. Эти пациенты были включены в основную группу исследования.

Критериями включения больных в основную группу были:

1. Объективно и лабораторно подтвержденный диагноз: “гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь”, “хронический гастрит”, “язвенная болезнь желудка” или “язвенная болезнь двенадцатиперстного кишечника”;
2. Подтвержденный лабораторно наличие бактерий H.pylori;
3. Получение больными в стационаре стандартной эрадикационной терапии;
4. В исследование мы включали больных в возрасте от 18 лет до 74 лет.

Общеклиническими и инструментальными методами был определен диагноз и оценена эффективность фармакотерапии всех видов КЗЗ.

В группу контроля были включены 100 здоровых людей, не имевших в анамнезе заболевания ЖКТ, соответствовавшие исследуемой группе по полу и возрасту и не имевшие родственные связи с представителями из основной группы.

В выборке больных с КЗЗ мужчин было 178 (62%), женщин – 110 (38%), то есть существенно преобладали мужчины.

Возраст больных с КЗЗ колебался от 18 лет до 74 лет, где среди изучаемой группы больных в возрасте от 41 до 60 лет – встречаемость заболевания около 48%; второе место занимает возраст от 18 до 40 лет - 35% и старше 60 лет – 17%.

Помимо клинического, фиброгастродуоденоскопического и других инструментальных анализов в исследовании использовались также молекулярно-генетические и статистические методы.

Генетические исследования были проведены на основе биологического материала - цельной венозной крови, которую «закрытым» вакуумным способом в объеме 4 мл в вакуумные пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом (К3 ЭДТА) забирали из вены локтевого сгиба (Вейхай Хониюй Медикал Девайсез Ко., Лтд, Китай) независимо от времени суток,

приема пищи или длительности лечения, а также биоптат из желудка пациента, полученный при ЭГДС пациента с КЗЗ. Замороженная в пробирках цельная кровь и биоптат исследуемых после доставки хранилась при температуре -70 °С до момента проведения генотипирования в научно-генетической лаборатории научно-практического центра спортивной медицины при Национальном Олимпийском Комитете Республики Узбекистан.

Ввиду выявления всех возможных вариантов генотипов генов MDR-1 (C3435T) и CYP2C19 (CYP2C19*2 (G681A, rs4244285)), лица из контрольной группы и пациенты из основной группы были оценены как: носители гомозиготного - неизмененного или «дикого» генотипа, носители гетерозиготного - «дикого» и «мутантного» генотипа и носители измененного или «мутантного» - гомозиготного генотипа, т.е. разделены на 3 группы. Выделение ДНК проводилась на наборе реагента ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА («НПО ДНК-Технология», Россия). Расшифровка результатов проводилась при помощи комплектов реагентов ФармакоГенетика Клопидогрел для определения генетических полиморфизмов методом Real-Time PCR (производитель («НПО ДНК-Технология», Россия).

В программу ввели детекторы FAM, HEX, ROX и CY5. Полученные результаты документировались в виде роста кривых по детекторам FAM, HEX, ROX и CY5 в графическом режиме на соответствующей программе.

Обсемененность бактериями H.pylori у пациентов до и после проведения эрадикационной терапии определялся с использованием уреазного теста каждого пациента.

Статистическая обработка проводилась с использованием платформы «Case-Control». Критерий Стьюдента и критерий χ^2 Пирсона использовались при определении различий между независимыми выборками. Принятой в интерпретации клинико-биологических исследований величиной считали $p<0,05$, который является критерием статистической достоверности результатов. Итоги распределения частот исследуемых генотипов не нарушали равновесие и соответствовали закону Харди – Вайнберга.

Результаты исследования. В наших исследованиях мы в основную группу включали только больных с наличием хеликобактериоза. Нам думается, что присутствие данной инфекции напрямую влияет на клинические проявления каждой нозологии ЖКТ, что имело своё отражение и при КЗЗ (таблица 1).

Характеристика клинических проявлений у больных с КЗЗ ассоциированных с H.pylori.

Таблица 1

№	Жалобы	Всего по КЗЗ (n =288)	ГЭРБ (n =88)	ЯБ (n =100)	ХГ (n =100)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	Боли в эпигастрии	244 (84,7)	44 (50,0)	100 (100,0)	100 (100)
3	голодные боли	55 (19,0)	-	55 (55,0)	-
8	ночные боли	25 (8,7)	-	25 (25,0)	-
2	тошнота	179 (62,2)	40 (45,5)	72 (72,0)	67 (67,0)
4	изжога	130 (45,2)	88 (100)	15 (15,0)	27 (27,0)
5	снижение аппетита	165 (57,3)	13 (14,7)	68 (68,0)	84 (84,0)
6	ощущение тяжести после еды	161 (56,0)	4 (4,5)	92 (92,0)	65 (65,0)
7	отрыжка	54 (18,8)	18 (20,5)	14 (14,0)	22 (22,0)
8	метеоризм	51 (17,7)	-	17 (17,0)	34 (34,0)
9	нарушение стула	44 (15,3)	-	6 (6,0)	38 (38,0)
10	рвота	23 (8,0)	-	11 (11,0)	12 (12,0)
11	общая слабость	158 (55,0)	4 (4,5)	70 (70,0)	84 (84,0)
12	раздражительность	50 (17,4)	5 (5,6)	8 (8,0)	37 (37,0)
13	голов боли	10 (3,5)	-	9 (9,0)	1 (1,0)

Так, хоть и симптомы КЗЗ были похожи, однако имели свои особенности: при ГЭРБ основную часть жалоб составили изжога, тошнота и отрыжка, тогда как при ХГ снижение аппетита и общая слабость, также ЯБ характеризовали ночные и голодные боли. Однако, такие симптомы, как боли в эпигастрии, ощущение тяжести после еды и др. имели значительное место во всех нозологических единицах исследования (таблица 1).

При рассмотрении проявления клинических симптомов по КЗЗ, то у около 85% пациентов отмечаются боли в эпигастрии, у 62% тошнота, снижение аппетита и ощущение тяжести после еды в пределах 57%, изжога почти у каждого второго больного, а из астеновегетативных симптомов чувство общей слабости регистрированы у половины пациентов, остальные проявления заболевания отмечаются в пределах около 20%.

Подобная симптоматика гласит об особой роли инфекции в развитии КЗЗ, что указывает на наиболее детальное изучение влияния бактерий H.pylori на течение и лечение данной патологии.

Относительно недавно описанный вирулентный ген IceA (induced by contact with epithelium) бактерии H.pylori существует в двух аллельных формах - IceA1 и IceA2. Вирулентный ген индуцируемый в эпителиоцитах СОЖ - Ice A микробов H.pylori характеризуется наличием 3 генотипов: Ice A1/Ice A1, а также Ice A2/Ice A2, кроме того Ice A1/Ice A2 [1, 10].

При определении встречаемости генотипических вариантов гена Ice A бактерий H. pylori при КЗЗ пищеварительной системы, оказалось, что у пациентов с ГЭРБ (88) преобладает генотипический вариант Ice A1/IceA1 – (54) 61%, тогда как генотипический вариант Ice A2/Ice A2 определяется в (22) 25% и генотип Ice A1/Ice A2 пределах (12) около 14%. Если у больных с ХГ (100) генотипический вариант Ice A1/IceA1 бактерий H. pylori встречается наиболее часто - у (68) 68% пациентов, то

Ice A2/Ice A2 вариант генотипа инфекции выявляется в около (18) 18% случаев, наименьше определяется генотипический вариант Ice A1/Ice A2 – (14) 14% пациентов. Нужно отметить, что у больных с ЯБ (100) генотипический вариант Ice A1/IceA1 бактерий H. pylori встречается у около (66) 66% пациентов, а остальные варианты генотипов по (18) 18% и (16) 16% случаев соответственно.

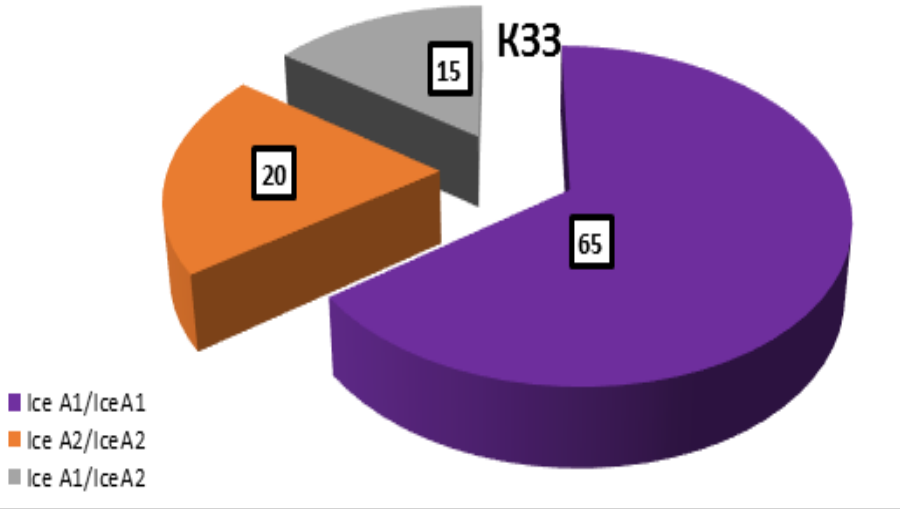


Рисунок 1. Встречаемость генотипов вирулентного гена Ice A бактерий H. pylori у больных с КЗЗ (%).

При определении встречаемости изучаемых генотипов вирулентного гена Ice A бактерии H. pylori при КЗЗ (рис. 1), то генотипический вариант Ice A1/IceA1 определялся у (188) 65% пациентов, а генотипический вариант Ice A2/IceA2 в (58) 20% случаев и генотипический вариант Ice A1/IceA2 у около (42) 15% случаев.

Этиологические факторы и патогенетические механизмы КЗЗ разнообразны, тем не менее клинические проявления заболевания однообразны. Характерными являются появление боли в эпигастральной области, диспепсические проявления, дистрофические нарушения органов пищеварения и астеновегетативный синдром.

При определении взаимосвязи основных клинических проявлений ГЭРБ наиболее выраженный симптом - изжога (рис. 2) при наличии бактерий H.pylori с генотипом Ice A1/Ice A1 составил (54) 61,4%, а при наличии генотипа Ice A2/Ice A2 регистрировался в (22) 25% случаев и в самом наименьшем количестве определялся при наличии генотипа Ice A1/Ice A2 бактерий – (12) 13,6%; также симптом тошнота – (22) 55%, (11) 27,5% и (7) 17,5% случаев; проявление заболевания в виде болей в эпигастрии - у (22) 50% пациентов, у (10) 22,7% больных и (12) 27,3% случаев соответственно по генотипам.

У пациентов с ХГ клинические проявления заболевания были разнообразны и отличались по генотипическим вариантам инфекции (рис. 3). Так, если симптомы боли в эпигастрии (68%), тошнота (70), снижение аппетита (74%), нарушение стула (76%) и отрыжка (100%) наиболее чаще определялись у лиц с генотипом Ice A1/Ice A1 инфекта, то второй генотип A2/Ice A2 наиболее чаще был связан с симптомами ощущение тяжести после еды (46%), рвота (33%), метеоризм (35%), а генотип A1/Ice A2 охарактеризовался симптомами изжога (30%) и головные боли (100%)

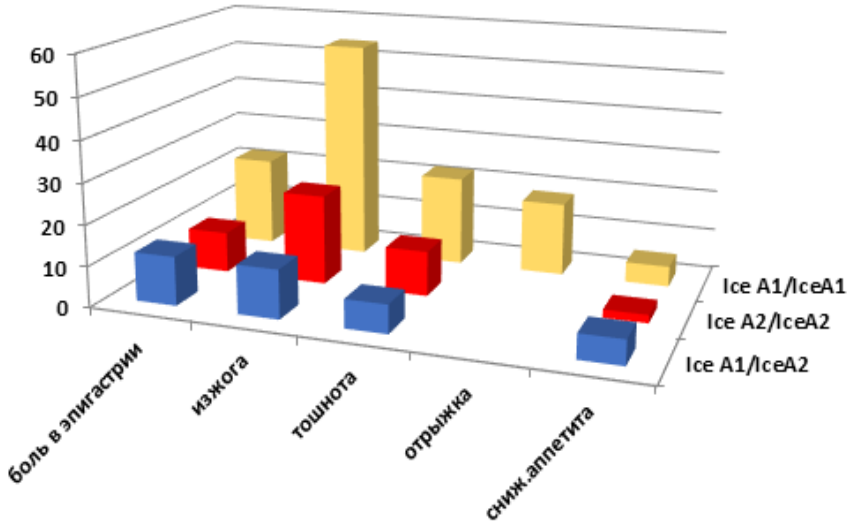


Рисунок 2. Характеристика клинических проявлений ГЭРБ в зависимости от вирулентных генотипов H.pylori.

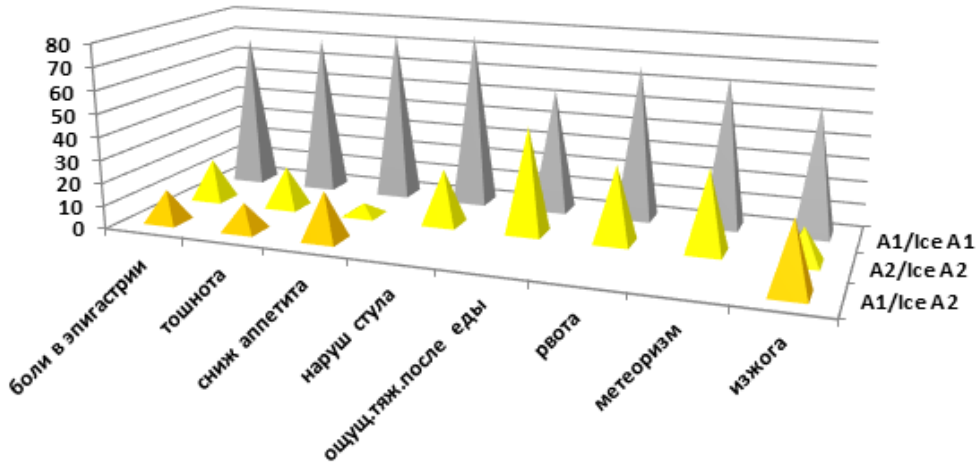


Рисунок 3. Характеристика клинических проявлений ХГ в зависимости от вирулентных генотипов H.pylori (%).

Известно, что ЯБ имеет специфические клинические симптомы, характеризующие развития патологического процесса в слизистой оболочке органа. Так как в развитии патологического процесса бактерии H.pylori имеют прямое влияние, то каковы особенности влияния генотипов данной инфекции на клинические проявления заболевания – что нам интересно было изучить. Как и в предыдущих КЗЗ, наиболее активным генотипом оказаля Ice A1/Ice A1, который охарактеризовался наиболее высокой частотой всех симптомов заболевания (рис. 4). Однако, при наличии генотипа Ice A2/Ice A2 бактерии H.pylori симптом ощущение тяжести после еды был наиболее выражен.

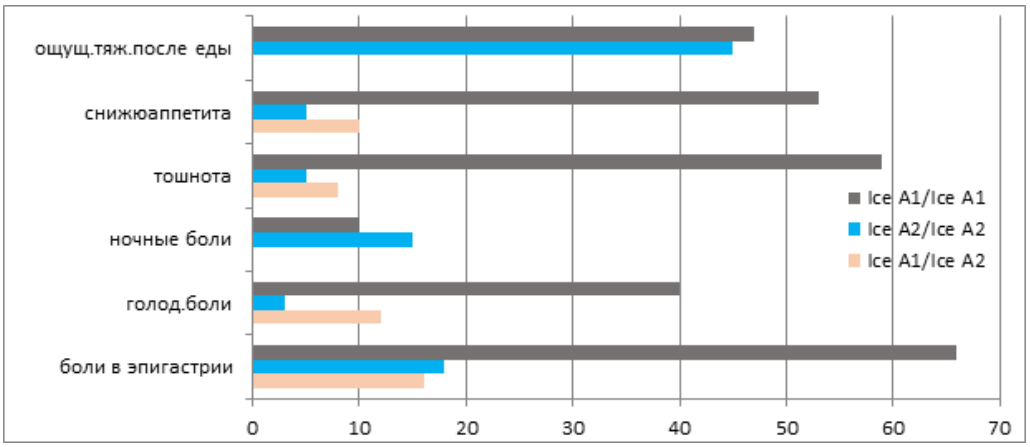


Рисунок 4. Характеристика клинических проявлений ЯБ в зависимости от вирулентных генотипов H.pylori/

Нам думается, что основные клинические проявления КЗЗ взаимосвязаны с генотипами изучаемого вирулентного гена Ice A инфекции H.pylori (таблица 2). При изучении такой взаимосвязи, оказалось, что такой основной симптом – как боль в эпигастрии в 64% случаев выявляется у пациентов, бактерии которых имеют генотип Ice A1/Ice A1; такую же картину можно наблюдать и по отношению симптомов голодные боли – около 73%, нарушение стула – 77%, рвота -74%, тошнота и общая слабость по 72% соответственно. Нужно отметить, что симптом отрыжки проявлялся только у пациентов, с наличием первого генотипа данной бактерии - Ice A1/Ice A1.

А у пациентов имеющих бактерии со втор¬ым генотипом - Ice A2/Ice A2 боли в эпигастрии регистрировались только в около 19% случаев; однако, характерной чертой данного генотипа явилось то, что симптом ночные боли имело место в наибольшем количестве по сравнения другими генотипическими вариантами бактерии – 60%, а ощущение тяжести после еды при наличии данного генотипа бактерии определялся у половины пациентов, остальные клинические проявления КЗЗ определялись в пределах 20% в среднем, но симптом отрыжки не выявлялся (таблица 2).

Характеристика клинических проявлений КЗЗ в зависимости от вирулентных генотипов H.pylori/

Таблица 2

№	Жалобы	Всего по КЗЗ (n =288)	H.pylori Ice A1/ IceA1 (n=188)	H.pylori Ice A2/ IceA2 (n=58)	H.pylori Ice A1/IceA2 (n=42)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1	боли в эпигастрии	244 (84,7)	156 (64,0)	46 (18,8)	42 (17,2)
3	голодные боли	55 (19,0)	40 (72,7)	3 (5,5)	12 (21,8)
8	ночные боли	25 (8,7)	10 (40,0)	15 (60,0)	-
2	тошнота	179 (62,2)	128 (71,6)	28 (15,6)	23 (12,8)
4	изжога	130 (45,2)	79 (60,7)	22 (17,0)	29 (22,3)
5	снижение аппетита	165 (57,3)	110 (66,7)	16 (9,7)	39 (23,6)
6	ощущение тяжести после еды	161 (56,0))	81 (50,3)	80 (49,7)	-
7	отрыжка	54 (15,3)	54 (100,0)	-	-
8	метеоризм	51 (17,7)	33 (64,7)	18 (35,3)	-
9	нарушение стула	44 (15,3)	34 (77,3)	10 (22,7)	-
10	рвота	23 (8,0)	17 (74,0)	6 (26,0)	-
11	общая слабость	158 (55,0)	115 (72,8)	12 (7,6)	31 (19,6)
12	раздражительность	50 (17,4)	29 (58,0)	13 (26,0)	8 (16,0)
13	голов боли	10 (3,5)	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)

При наличии у пациента бактерий с генотипом Ice A1/Ice A2 наблюдались не все названные проявления КЗЗ (таблица 2), а лишь голодные боли и изжога около 22% случаев, снижение аппетита около 24% случаев и головные боли у 30% пациентов.

Таким образом, симптом боли в виде болей в эпигастрии, голодных и ночных болей, а также тошнота,снижение аппетита и общая слабость превалировали при наличии всех генотипов бактерии. Также клинические проявления КЗЗ в 8-10 раз меньшем количестве выявлялись у лиц с наличием бактерий с генотипом Ice A2/Ice A2 и Ice A1/Ice A2.

Одним из актуальных вопросов современной гастроэнтерологии является разработка методов лечения заболеваний, в патогенезе которых играет основную роль агрессивное воздействие соляной кислоты желудка [15].

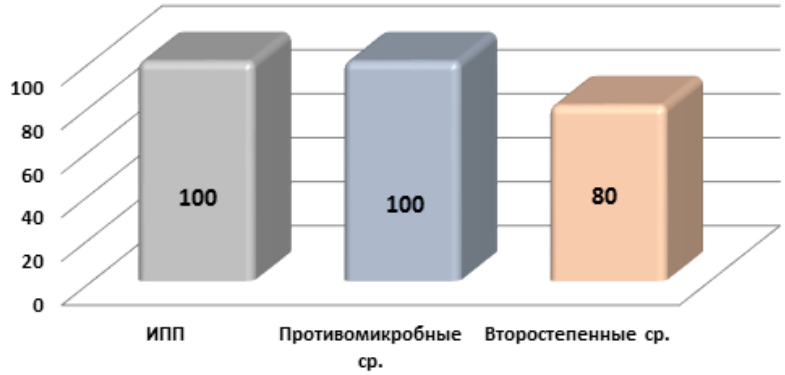


Рисунок 5. Структура использованных групп препаратов больными с КЗЗ (%).

Кроме того, основными целями лечения являются устранение симптомов, купирование воспаления и предотвращение прогрессирования изменений СОЖ [8]. Лечение КЗЗ осуществляется дифференцированно, в зависимости от клинической картины, этиопатогенетической и морфологической формы заболевания. В фармакотерапию КЗЗ из-за ассоциированности с H.pylori в соответствии с рекомендациями Маастрихт V и Маастрихт VI по схеме эрадикации H.pylori первой линии с целью улучшения эффективности трехкомпонентной терапии ИПП были назначены в двойной дозе – 2 раза в день в течении 10-14 дней [2, 7].

Наряду с вышеуказанными были определены показатели потребности к лекарственным препаратам этиотропной, патогенетической фармакотерапии больных с КЗЗ и к второстепенным лекарственным средствам, к которым относили ферментативные препараты, прокинетики, спазмолитики и др. (рис. 5). При этом ИПП и противомикробные средства применялись во всех видах эрадикационной терапии – 100%, а второстепенные средства понадобились в 80% пациентов.

При фармакоэпидемиологическом анализе ИПП и противомикробные препараты были включены в группу А, препараты висмута и некоторые антибиотики в группу В и второстепенные препараты в группу С.

Результаты эффективности эрадикационной терапии по КЗЗ были оценены уровнем обсемененности слизистой оболочки бактериями H.pylori до и после лечения. Как было указано выше, в основную группу были включены больные с лабораторным подтверждением наличия инфекции H.pylori.

Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с КЗЗ.

Таблица 3

Заболевания	Количество пациентов	Лабораторно отрицательный результат на H.pylori после лечения	Лабораторно положительный результат на H.pylori после лечения
		n (%)	n (%)
ГЭРБ	88	70 (79,5)	18 (20,5
ХГ	100	72 (72,0)	28 (28,0)
ЯБ	100	67 (67,0)	33 (33,0)
КЗЗ	288	209 (72,5)	79 (27,5)

После проведения стандартной эрадикационной терапии (таблица 3) обсемененность бактериями при ГЭРБ (n=88) составила 20,5% (18), где эрадикация составила 79,5% (70); при ХГ (n=100) уровень обсемененности после лечения была в пределах 28% (28), где излечимость составила 72% (72); а при ЯБ (n=100) после проведенной стандартной фармакотерапии обсемененность составила 33% (33), где эрадикация была достигнута в 67% (67) случаев. В целом по КЗЗ (n=288) после проведенной стандартной фармакотерапии уровень обсемененности у пациентов была в пределах 27,5% (79), тогда как эффективность эрадикации составила 72,5% (209).

В современной медицине исследователей всего мира привлекает проблема изучения влияния аллельных и генотипических вариантов полиморфных видов ряда генов, которые непосредственно участвуют в фармакокинетике ЛС и ответственны за процессы их всасывания, биотрансформации и выведения, одним из которых являются гены MDR-1 и CYP2C19 [5, 18].

В литературе описывается, что ген MDR-1 кодирует Р-гликопротеин (P-gp), который находится в мембране клеток многих органов, функцией которого является «эффлюкс» ксенобиотиков и защита клетки [6]. Полиморфизм C3435T этого гена определяет функциональную активность P-gp. Это напрямую связана с эффективностью и безопасностью фармакотерапии заболеваний, в том числе и КЗЗ пищеварительной системы.

Частота распределения аллелей и генотипов по генам MDR-1 и CYP2C19

Таблица 4

MDR-1 (C3435T)										
Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	C		T		C/C		C/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Конт.гр. (n = 100)	169	85,0	31	15,0	74	74,0	21	21,0	5	5,0
КЗЗ (n = 288)	469	81,0	107	19,0	185	64,2	99	34,4	4	1,4
достоверность	χ^2=0,961, p=0,327				χ^2=3,188, p=0,074		χ^2=6,216, p=0,013		χ^2=4,272, p=0,039	
CYP2C19*2 (G681A, rs4244285)										
Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Конт.гр. (n = 100)	159	80,0	41	20,0	60	60,0	39	39,0	1	1,0
КЗЗ (n = 288)	491	85,0	85	15,0	205	71,2	81	28,1	2	0,7
достоверность	χ^2=3,600, p=0,058				χ^2=4,285, p=0,038		χ^2=4,109, p=0,043		χ^2=0,090, p=0,764	

У пациентов с КЗЗ по полиморфному маркеру C3435T гена MDR-1, соотношение аллелей C3435/3435T были, а пределах 0,81/0,19 у пациентов, тогда, как у здоровых доноров это соотношение составило 0,85/0,15 (χ2=0,961, p=0,327) (таблица 4).

При этом, нормальный-«дикий» генотип CC был выявлен в 64,2% случаев в основной группе, а у контрольной группы в 74% случаев (χ2=3,188, p=0,074); содержащий «дикий» и «мутантный» гетерозиготный генотип CT в основной группе превышал показателей контрольной группы в статистически значимых пределах - в 1,6 раза (χ2=6,216, p=0,013); также содержащий «мутантный» генотип TT встречался у 1,4% пациентов, тогда как в здоровой группе он составил 5% (χ2=4,272, p=0,039).

Включая методы модифицированной детекции мы изучали носительства биаллельного полиморфизма rs4244285 (CYP2C19:681G>A*2) гена CYP2C19. Оказалось, что в изученной нами группе здоровых людей – в группе контроля (n=100) частота выявления G681/681A аллелей *2 полиморфизма гена CYP2C19 составляет 0,80/0,20 в контрольной группе (таблица 4), в тоже время у обследованных больных (n=288) она равнялась 0,85/0,15 (χ2=3,600, p=0,058).

Нужно отметить, что частота встречаемости генотипических вариантов данного полиморфизма имели статистически значимые изменения в сравниваемых группах - так, если “дикий” гомозиготный генотип у здоровых доноров составил 60%, то в основной группе он выявлялся в 71,2% случаев (χ2=4,285, p=0,038), гетерозиготный генотип был выявлен у 39% здоровых лиц и в 28,1% случаев у больных (χ2=4,109, p=0,043), однако частота встречаемости “мутантного” генотипа *2 полиморфизма гена CYP2C19 в исследуемых группах оказались почти равными – в пределах 1% (χ2=0,090, p=0,764).

В наших исследованиях мы определили влияние генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1 на эффективность фармакотерапии КЗЗ. Результаты фармакотерапии были оценены уровнем обсемененности бактериями H.pylori лабораторно до и после лечения.

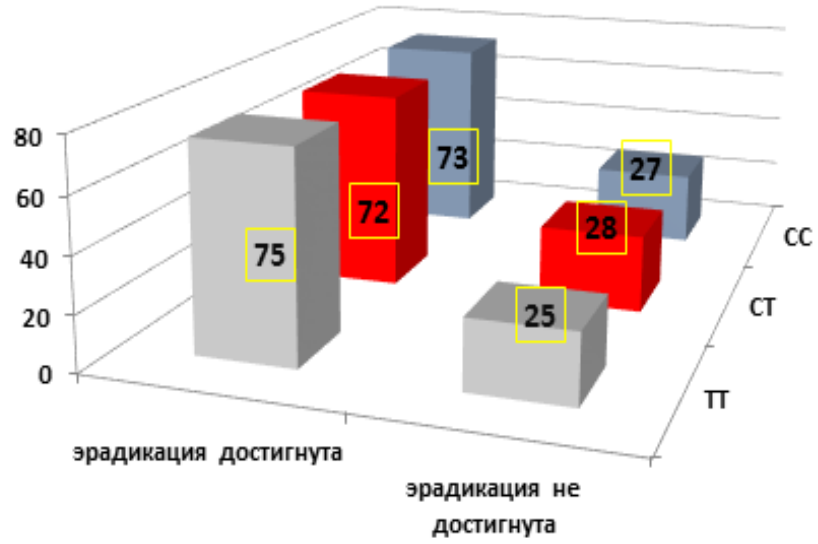


Рисунок 6. Результаты фармакотерапии в зависимости от генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1.

Как показали наши исследования, среди больных с генотипом CC полиморфизма C3435T гена MDR-1 (рис. 6) отрицательный лабораторный показатель на наличие бактерий H.pylori отмечались у 73% (135) пациентов, тогда как уровень обсемененности больных с КЗЗ составил у представителей данного генотипа 27% (50). Среди больных с гетерозиготным генотипом CT полная эрадикация выявлено у 71,7% (71) пациентов, где эффективность фармакотерапии не достигнуто в 28,3% (28) случаев. Оказалось, что у пациентов с генотипом TT фармакотерапия заканчивалась достижением эрадикции инфекции в 75% (3) случаев, однако обсемененность после лечения составила 25% (1) у больных данным генотипом.

А у пациентов с генотипической принадлежностью GG (рис. 7) полиморфного варианта G681A гена CYP2C19 в 74% (152) случаев лабораторно регистрировался отрицательный результат на наличие бактерий H.pylori, но у 26% (53) пациентов сохранился хеликобактериоз. Кроме того, у пациентов с гетерозиготной генотипической принадлежностью GA хоть и эрадикация была достигнута у 68% (55) пациентов, но обсемененность сохранилась в пределах 32% (26), однако, при наличии генотипа AA во всех случаях эрадикационная терапия была эффективна.

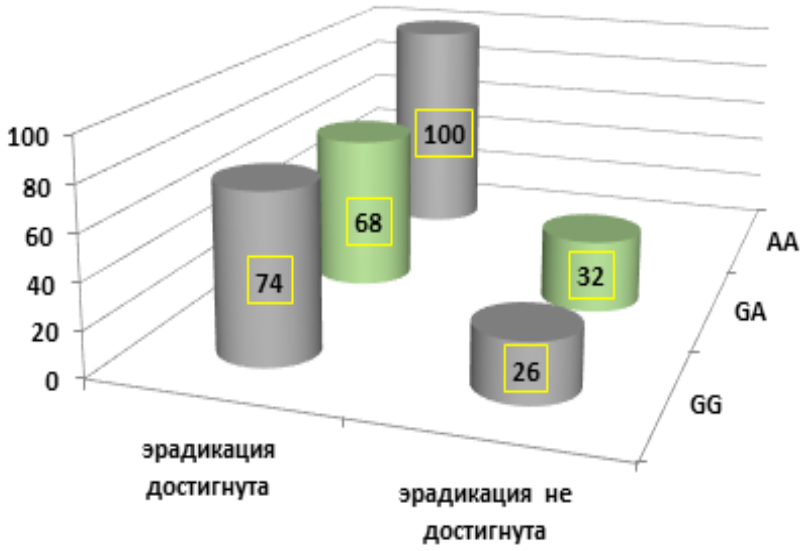


Рисунок 7. Результаты фармакотерапии в зависимости от генотипов полиморфизма G681A гена CYP2C19.

Наряду с вышеизложенными нам было интересно изучить частоту сочетания генотипов Ice A1/IceA1, Ice A2/IceA2 и Ice A1/IceA2 вирулентного гена Ice A инфекции H.pylori с генотипическими вариантами полиморфного маркера C3435T гена MDR-1 и полиморфизмов G681A гена CYP2C19.

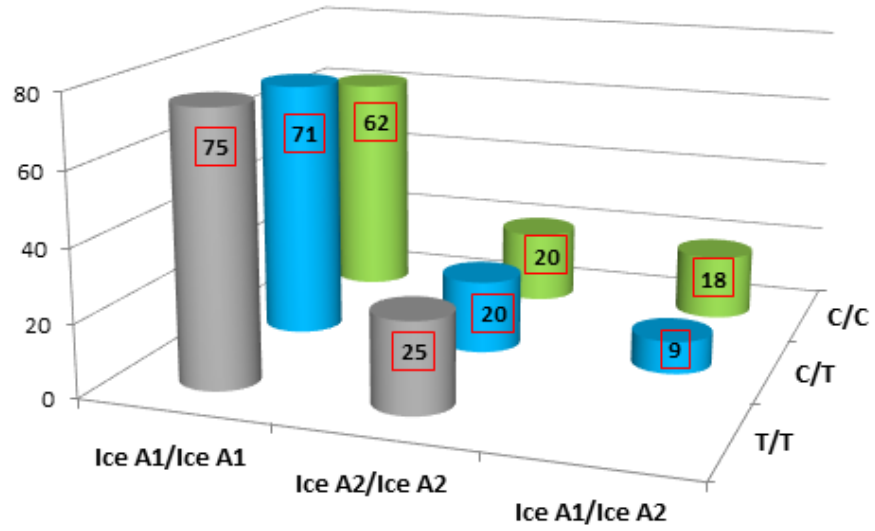


Рисунок 8. Соотношение генотипов полиморфного варианта C3435T гена MDR-1 пациента с генотипами вирулентного гена Ice A H.pylori.

При определении взаимосвязи генотипов полиморфизма C3435T гена MDR-1 пациента и генотипами гена Ice A бактерий H.pylori (рис. 8), оказалось, что у пациентов с генотипической принадлежностью CC полиморфного варианта C3435T гена MDR-1 пациента в 62,2% (115) случаев определяется генотип Ice A1/Ice A1 гена Ice A микроорганизмов H.pylori, а генотип Ice A2/Ice A2 был выявлен у 20% (37) представителей основной группы, а также генотип Ice A1/Ice A2 в 17% (33) случаев у больных с изучаемым генотипом гена MDR-1. А у больных с генотипом CT гена MDR-1C3435T у около 71% (70) пациентов был выявлен генотип Ice A1/Ice A1 гена Ice A бактерий H.pylori, в 20,2% (20) случаев генотип Ice A2/Ice A2 бактерий и у 9,1% (9) пациентов генотип Ice A1/Ice A2 гена Ice A бактерий H.pylori. Однако, у пациентов с генотипом TT гена MDR-1 был выявлен только генотип Ice A1/Ice A1 гена Ice A бактерий H.pylori у 75% (3) и генотип Ice A2/Ice A2 бактерии у 25% (1) пациентов, тогда как генотип Ice A1/Ice A2 бактерий не был выявлен.

Известно, что эрадикационная терапия включает препараты из группы ИПП, в метаболизме которых главную роль играет ген CYP2C19, наличие полиморфных вариантов которого определяют активность метаболизма ИПП, в связи с чем нам было интересно изучить взаимосвязь генотипов полиморфизмов данного гена с генотипами вирулентного гена бактерий.

Полиморфизм G681A (*2) данного гена характеризуется генотипами, содержащими нормальный-«дикий» аллель генотип GG(CYP2C19*1/*1), «мутантный» аллель генотип AA(CYP2C19*2/*2) и содержащий «дикие» и «мутантные» аллели гетерозиготный генотип GA(CYP2C19*1/*2). Результаты исследования показали, что у пациентов, с содержащими нормальный-«дикий» аллель генотипом GG(CYP2C19*1/*1) наличие инфекции H.pylori с генотипом Ice A1/Ice A1 составило 62,4% (128), с генотипом Ice A2/Ice A2 – 23,4% (48) и с генотипом Ice A1/Ice A2 – 14,2% (29) (рис. 9). А у пациентов с содержащим «дикие» и «мутантные» аллели гетерозиготным генотипом GA(CYP2C19*1/*2) наличие изучаемых генотипов бактерии были в пределах 72,8% (59), 12,4% (10) и 14,8% (12) случаев соответственно. Нужно отметить, что в выборке больных с КЗЗ содержащий «мутантный» аллель генотип AA(CYP2C19*2/*2) у половины больных сочетался с генотипом Ice A1/Ice A1 и у второй половины пациентов с генотипом Ice A2/Ice A2 данной инфекции.

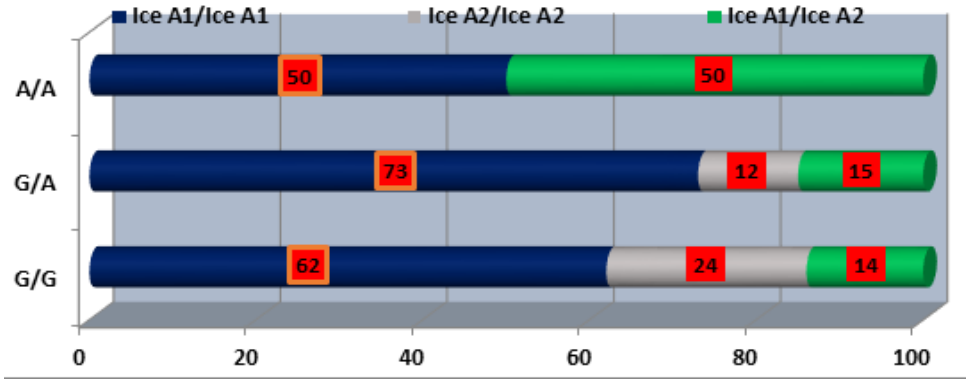


Рисунок 9. Встречаемость генотипов вирулентного гена Ice A бактерий H.pylori во взаимосвязи с генотипами полиморфизма G681A гена CYP2C19 у пациентов с КЗЗ (%).

Результаты эффективности проведенного лечения оценивается уровнем обсемененности бактериями H.pylori до и после лечения. Исходя из этих соображений нам было интересно установить уровень обсемененности по генотипам первого - Ice A1/Ice A1, второго - Ice A2/Ice A2 и третьего - Ice A1/Ice A2 инфекции H.pylori (таблица 5).

Было установлено, что основную часть при наличии хеликобактериоза у больных с КЗЗ составил генотип Ice

A1/IceA1 - 65,3%, который после эрадикации снизился на 4 раза. Однако, генотип Ice A2/IceA2 хоть и составил 1/5 часть наличия бактерий у пациентов, но после эрадикации этот показатель снизился незначительно – на 3 раза, что указывает на плохую подавляемость на эрадикацию инфекции с данным генотипом. Бактерии с генотипом Ice A1/IceA2 до проведения эрадикационной терапии составили 1/7 часть от общего количества бактерий, но после терапии обсемененность микроорганизмами с данным генотипом снизился на 3,5 раза.

Обсемененность генотипами бактерий H.pylori у больных с КЗЗ после эрадикации

Таблица 5

генотипы H.pylori	n пациентов	обсемененность бактериями H.pylori	
		n	%
Ice A1/IceA1	188	48	25,5
Ice A2/IceA2	58	19	32,8
Ice A1/IceA2	42	12	28,6
КЗЗ	288	79	27,5

Оказалось, что при наличии гетерозиготного генотипа гена-транспортёра (MDR-1), у пациентов с генотипом Ice A2/IceA2 самая низкая эффективность эрадикационной терапии. Такие же низкие результаты выявлены у пациентов с дикой генотипической принадлежностью гена MDR-1 при наличии генотипа Ice A1/IceA2 бактерий и с мутантным генотипом гена MDR-1 при сочетании с генотипом Ice A1/IceA1 инфекции.

Исследования показали, что при наличии у больного гетерозиготного генотипа CYP2C19:681G>A*2 полиморфизма гена CYP2C19 в комбинации с генотипом Ice A1/IceA1 и Ice A1/IceA2 бактерии эрадикационная терапия является не эффективной у каждого второго и третьего пациента – (обсемененность 32,2% и 50% соответственно). Особо нужно указать то, что сочетание генотипов фармакокинетики ЛС с Ice A2/IceA2 генотипом бактерии во всех случаях плохо подавались эрадикации и обсемененность после терапии была высокой.

Выводы:

Таким образом, нужно отметить, что генотип Ice A1/Ice A1 вирулентного гена Ice A инфекции H.pylori чаще выявляется у больных с ГЭРБ и ЯБ. Можно предположить, что генотип Ice A1/Ice A1 бактерий H.pylori способствуют прогрессированию КЗЗ.

Кроме того, носительства генотипов генов фармакокинетики ЛС (MDR-1 и CYP2C19) в совокупности с генотипами вирулентного гена Ice A бактерии H.pylori определяют результативность проводимой эрадикационной терапии.

Для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии КЗЗ целесообразно наряду с проведением генотипирования пациентов по генотипам генов фармакокинетики ЛС, и определение генотипов бактерии H.pylori, что указывает на персонификацию фармакотерапии КЗЗ ассоциированных с бактериями H.pylori.

Список литературы:

1. Барышникова Н. В., Суворов А. Н., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Роль генетических особенностей Helicobacter pylori в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике // ЭиКГ. 2008. №6.

URL:https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskih-osobennostey-helicobacter-pylori-v-patogeneze-zabolevaniy-organov-pischevareniya-ot-teorii-k-praktike-1.

2. Габибов Р.С., Дадамов Р.А., Ахмедов Т.С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией Helicobacter pylori. Доказательная гастроэнтерология. 2017; 6 (4): 20 24. https://doi.org/10.17116/dokgastro20176420-24

3. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность Helicobacter pylori // КМАХ. 2018. №1.

URL: https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-svoystva-i-virulentnost-helicobacter-pylori

4. М.М.Каримов, Ж.А.Исмаилова, Г.Н.Собирова, З.З.Саатов. Распространенность хеликобактер ассоциированных заболеваний желудка в Узбекистане // Гепатология и гастроэнтерология. - №1. – 2018. С. 30-33.

5. Кличова Ф. К., Мавлянов И. Р., Мусаева Д. М. Influence of genes on pharmacotherapy of ulcer disease // Новый день в медицине. – 2020. – №. 2. – С. 147-150.

6. Мавлянов, И. Р., Г. Ж. Жарылкасынова и Р. У. Юлдашова. «Оценка исследования полиморфизма гена MDR1 по эффективности ферротерапии у пациентов с железодефицитной анемией». Монография. 2021. 103 с

7. Максимов М. Л. и др. Общие вопросы клинической фармакологии и фармакотерапии. – 2020

8. Максимов М. Л. и др. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей. – 2021

9. М.М.Каримов, З.З.Саатов, Г.Н.Сабирова. Заболевания пищеварительной системы: пособие для врачей – 2016. - С. 400.

10. Мишкина Т.В., Александрова В.А., Суворов А.Н. Влияние различных генотипов H. pylori на клинико – эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков. Педиатрия 2007, 86,5:28-32.

11. Мусаева Д.М. Персонификация фармакотерапии – требование времени // ИСЧЛХ. 2022. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/personifikatsiya-farmakoterapii-trebovanie-vremeni

12. Мусаева Д. М., Сагдуллаева Г. У. Helicobacter pylori и его значение в возникновении и течении заболеваний гастродуоденальной зоны //Integrative dentistry and maxillofacial surgery. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 69-74.

13. Мусаева Д. М., Очилова Г. С. Персонифицированная фармакотерапия хронического гастрита //Фармакология разных стран. – 2020. – С. 116-119.

14. Нижевич А.А., Ахмадеева Э.Н., Кучина Е.С., Туйгунов М.М., Сатаев В.У. Региональные генотипы Helicobacter pylori среди детей с гастродуоденальными заболеваниями в Республике Башкортостан // Медицинский вестник Юга России. 2013. №2.

URL:https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-genotipy-helicobacter-pylori-sredi-detey-s-gastroduodenalnymi-zabolevaniyami-v-respublike-

bashkortostan

15. Очилова Г. С. Генотип пациента–основной показатель для выбора эффективной и безопасной фармакотерапии хронического гастрита //Вестник науки и образования. – 2021. – №. 13-1 (116). – С. 99-104.

16. Файзуллина Р.А., Абдуллина Е. В. Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии // ПМ. 2011. №48.

URL:https://cyberleninka.ru/article/n/faktory-patogennosti-i-virulentnosti-helicobacter-pylori-i-ih-rol-v-razvitii-helikobakter-assotsiirovannoy-gastroduodenalnoy-patologii

17. Фадеенко Г. Д. Инфекция Helicobacter pylori: итоги 20-летнего изучения ее патогенности // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия Медицина.. 2004. №7 (614). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/infektsiya-helicobacter-pylori-itogi-20-letnego-izucheniya-ee-patogennosti

18. Kamilovich O. A. Features of the Relationship of the Carrier of Allelic-Genotype Variants of the Cyp2c19 Gene in Patients With Chronic Gastritis //Journal of Innovation, Creativity and Art. – 2022. – Т. 1. – С. 20-26.

19. Kusters J.G., Arnoud H.M. van Vliet, Kuipers E.J. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. Clin Microbiol Rev. 2006 July; 19(3): 449–490.

20. Tham K.T., Peek R.M.Jr., Atherton J. et al. Helicobacter pylori genotypes, host factors and gastric mucosal histopathology in peptic ulcer disease. Hum. Pathol. 2001,32,3:264-273.

21. Umit H., Tezel A., Bukavaz S., et al. The relationship between virulence factors of Helicobacter pylori and severity of gastritis in infected patients. Dig. Dis. Sci. 2009, 54(1):103-10.

22. Wong, G. L., Ma, A. J., Lau, L. H., Ching, J. Y., Chan, F. K.. 685- Machine Learning Model to Predict Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with History of Helicobacter Pylori (H. Pylori)-Negative Idiopathic Gastroduodenal Ulcer Bleeding //Gastroenterology. – 2018. – Т. 154. – №. 6. – С. S-136.

23. Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. BMJ Open. 2017July7;7(6):e015735.

24. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, et al. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. Adv Ther. 2017; 34: 1070– 1086.

25. Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int. 2016; 27: 339–347