

Влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность лечения кислотозависимых заболеваний

В.В. Цуканов^{1✉}, gastro@imprn.ru, А.В. Васютин¹, Ю.Л. Тонких¹, М.В. Смольникова¹, М.А. Черепнин¹, Н.А. Масленникова², Н.В. Павлова³

¹ Федеральное исследовательское учреждение «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

³ ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. В современных систематических обзорах высказывается точка зрения о влиянии полиморфизма CYP2C19 на результаты лечения язвенной болезни, эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori*.

Цель. Оценить влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность лечения рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в день у больных ГЭРБ в течение 2 и 4 нед. лечения.

Материалы и методы. Всего в исследование было включено 75 больных ГЭРБ (36 мужчин и 39 женщин, средний возраст 41,7 ± 1,5 года). Клинический осмотр с заполнением стандартных анкет проходил в течение трех визитов: до начала лечения, через 2 и через 4 нед. терапии. Фиброэзофагогастродуоденоскопия осуществлялась всем пациентам до начала лечения и пациентам с эзофагитом через 4 нед. терапии. Все пациенты получали рабепразол в дозе 20 мг 1 раз в день. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов метаболитов CYP2C19 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выделялись ультрабыстрые, быстрые, нормальные, промежуточные и медленные метаболиты CYP2C19.

Результаты. Из 75 обследованных больных 8,0% пациентов были ультрабыстрыми метаболитами, 30,7% человек являлись быстрыми, 49,3% лиц – нормальными, 10,7% больных – промежуточными, 1,3% пациентов – медленными метаболитами CYP2C19. Ответ через 4 нед. лечения рабепразолом в дозе 20 мг 1 раз в день составил 94,4% для НЭРБ и 90,5% для эрозивного эзофагита. У ультрабыстрых и быстрых метаболитов CYP2C19 полный ответ на терапию рабепразолом НЭРБ регистрировался у 81,3% пациентов, у больных эрозивным эзофагитом – у 84,6% пациентов.

Выводы. По результатам проведенного исследования мы получили высокую эффективность рабепразола в дозе 20 мг 1 раз в сутки для терапии ГЭРБ в группе пациентов с преобладанием быстрых и нормальных метаболитов CYP2C19.

Ключевые слова: ГЭРБ, эзофагит, ингибиторы протонной помпы, рабепразол, лечение, CYP2C19, полиморфизм генов

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «Др. Редди's Лабораторис».

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Смольникова М.В., Черепнин М.А., Масленникова Н.А., Павлова Н.В. Влияние полиморфизма CYP2C19 на эффективность лечения кислотозависимых заболеваний. *Медицинский совет.* 2022;16(14):81–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-81-87>.

Конфликт интересов: Павлова Н.В. является сотрудником медицинского отдела ООО «Др. Редди's Лабораторис». Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

The influence of CYP2C19 polymorphism on the effectiveness of the treatment of acid-dependent diseases

Vladislav V. Tsukanov^{1✉}, gastro@imprn.ru, Alexander V. Vasyutin¹, Julia L. Tonkikh¹, Marina V. Smolnikova¹, Mikhail A. Cherepnin¹, Nadezhda A. Maslennikova², Nadezhda V. Pavlova³

¹ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

³ Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

Abstract

Introduction. In modern systematic reviews, there is a point of view that CYP2C19 polymorphism affects the results of treatment of peptic ulcer, erosive esophagitis and eradication of *Helicobacter pylori*.

Objective. To evaluate the effect of CYP2C19 polymorphism on the effectiveness of treatment with rabeprazole at a dose of 20 mg once a day in patients with GERD during 2 and 4 weeks of treatment.

Materials and methods. In total, the study included 75 patients with GERD (36 men and 39 women, mean age 41.7 ± 1.5 years). A clinical examination with the completion of standard questionnaires took place during three visits: before the start of treatment, after 2 and after 4 weeks of therapy. Esophagogastroduodenoscopy was performed in all patients before treatment and in patients with esophagitis after 4 weeks of therapy. All patients received rabeprazole at a dose of 20 mg once a day. Genotyping of single nucleotide polymorphisms of *CYP2C19* metabolizer genes was carried out by real-time polymerase chain reaction. Ultrarapid, rapid, normal, intermediate and poor *CYP2C19* metabolizers have been isolated.

Results. Of the 75 patients examined, 8.0% of patients were ultrarapid metabolizers, 30.7% of people were rapid, 49.3% of individuals were normal, 10.7% of persons were intermediate, and 1.3% of patients were poor *CYP2C19* metabolizers. Response after 4 weeks of treatment with rabeprazole 20 mg once daily was 94.4% for NERD and 90.5% for erosive esophagitis. In ultrarapid and rapid metabolizers of *CYP2C19*, a complete response to rabeprazole therapy was registered in 81.3% of NERD patients and in 84.6% of patients with erosive esophagitis.

Conclusion. Based on the results of the study, we obtained high efficacy of Razo® at a dose of 20 mg 1 time per day for the treatment of GERD in a group of patients with a predominance of rapid and normal metabolizers of *CYP2C19*.

Keywords: GERD, esophagitis, proton pump inhibitors, rabeprazole, treatment, *CYP2C19*, gene polymorphism

Acknowledgment: The research was carried out with the financial support of the company Dr. Reddy's Laboratories.

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L., Smolnikova M.V., Cherepnin M.A., Maslennikova N.A., Pavlova N.V. The influence of *CYP2C19* polymorphism on the effectiveness of the treatment of acid-dependent diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(14):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-81-87>.

Conflict of interest: Pavlova N.V. is an employee of the medical department of the company Dr. Reddy's Laboratories. Other authors have declared no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболизм лекарственных препаратов в значительной степени определяется системой цитохрома P450. Для метаболизма ингибиторов протонной помпы (ИПП) особое значение имеет *CYP2C19*. В настоящее время установлено выраженное влияние генетического полиморфизма *CYP2C19* на активность ферментов в системе цитохрома. В зависимости от наличия разных аллелей генов изофермента *CYP2C19* сейчас принято выделять 5 основных фенотипов, характеризующихся различной скоростью метаболизма ИПП, что влияет на концентрацию препаратов в организме и, соответственно, изменяет их клиническую эффективность [1]. В современных систематических обзорах высказывается точка зрения о действии полиморфизма *CYP2C19* на результаты лечения язвенной болезни, эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori* [2]. В этой связи мы предприняли собственное исследование и проанализировали данные литературы в этом направлении.

Цель исследования – оценить влияние полиморфизма *CYP2C19* на эффективность лечения рабепразолом (Разо®) в дозе 20 мг 1 раз в день у больных НЭРБ в течение 2 и 4 нед. лечения и пациентов с эрозивным эзофагитом в стадии А и В в течение 4 нед. терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнено проспективное обсервационное исследование эффективности рабепразола у больных с НЭРБ и эзофагитом стадии А и В (**GERD prospective observational study of Efficiency of RAbeprazole treatment** или сокращенно GERBERA).

Всего в исследование было включено 75 больных ГЭРБ (36 мужчин и 39 женщин, средний возраст $41,7 \pm 1,5$ года).

НЭРБ была диагностирована у 54 пациентов (26 мужчин и 28 женщин, средний возраст $40,7 \pm 1,6$ года), эзофагит в стадии А-В отмечался у 21 человека (10 мужчин и 11 женщин, средний возраст $44,4 \pm 3,1$ года). Клинический осмотр и эндоскопическое обследование пациентов проводилось на базе лечебно-диагностического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Исследование осуществляли с разрешения этического комитета ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

В соответствии с решением врача-исследователя в условиях реальной клинической практики для купирования клинических проявлений ГЭРБ пациенту был рекомендован прием препарата Разо® в дозе 20 мг 1 раз в день. Обследование пациентов происходило во время трех визитов. До начала лечения осуществлялся нулевой визит, во время которого проводился клинический осмотр с заполнением стандартных анкет, позволявших изучать анамнестические данные, симптоматику ГЭРБ, диспепсии и синдрома раздраженного кишечника (СРК), осуществлялась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС). Первый визит выполнялся через 2 нед. терапии препаратом Разо®. Во время этого визита проводился клинический осмотр с продолжением заполнения стандартных анкет для определения динамики клинической симптоматики. Для больных НЭРБ, полностью ответивших на лечение, первый визит был конечной точкой исследования. Больные НЭРБ с сохранявшимися изжогой и/или кислой отрыжкой не реже 1 раза в неделю продолжали лечение до окончания исследования. Второй визит проводился через 4 нед. лечения препаратом Разо® в дозе 20 мг 1 раз в день. Во время второго визита осуществлялся клинический

● **Таблица 1.** Группы метаболизаторов лекарственных препаратов относительно полиморфизма CYP2C19 [1]
 ● **Table 1.** Drug metabolizer groups by CYP2C19 polymorphism [1]

Фенотип	Генотип	Примеры диплотипов CYP2C19
Ультрабыстрые метаболизаторы	Оба аллеля с повышенной функцией	*17/*17
Быстрые метаболизаторы	Один аллель с нормальной функцией, другой аллель с повышенной функцией	*1/*17
Нормальные метаболизаторы	Оба аллеля с нормальной функцией	*1/*1
Промежуточные метаболизаторы	Один аллель с нормальной либо повышенной функцией, другой аллель с отсутствием функции	*1/*2; *1/*3; *2/*17; *3/*17
Медленные метаболизаторы	Оба аллеля с отсутствием функции	*2/*2; *3/*3; *2/*3

осмотр для изучения динамики клинической симптоматики на основании стандартных анкет. У пациентов с эрозивным эзофагитом выполнялась контрольная ФЭГДС с оценкой эффективности лечения эзофагита. Второй визит являлся конечной точкой исследования для всех пациентов, продолжавших лечение после первого визита.

Диагностика изжоги и кислой отрыжки осуществлялась на основании Монреальского консенсуса по ГЭРБ [3]. НЭРБ определялась как наличие рефлюкс-ассоциированных симптомов при отсутствии повреждений слизистой пищевода во время эндоскопического обследования [3–5]. Диагностика диспепсии и СРК осуществлялась на основании Римских критериев IV [6, 7]. Определение эзофагита выполнялось на основании Лос-Анджелесской классификации [8]. ФЭГДС проводилась с помощью видеогастроскопа EVIS EXERA III GIF-XP190N (Olympus).

Определение фенотипов CYP2C19 было проведено у всех 75 больных с ГЭРБ. Венозная кровь забиралась после 12-часового голодания в вакутейнерные пробирки с ЭДТА. Для выделения ДНК из крови был использован набор реагентов DIALOM DNA Prep («Изоген», Россия). Для измерения концентрации, полученных в ходе экстракции молекул ДНК, был использован флуориметр Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Измерение количественной оценки ДНК происходило с помощью коммерческого набора Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Значения концентраций образцов ДНК детектировалось в пределах 8–12 мкг/мл. Данные значения концентраций образцов ДНК, полученных в ходе экстракции, достаточны для дальнейшего генотипирования.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов метаболизаторов CYP2C19*17 806 C > T (rs12248560), CYP2C19*2 681 G > A (rs4244285), CYP2C19*3 636 G > A (rs4986893) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов (TagMan) (ООО «ДНК-синтез», Россия) по протоколу производителя на амплификаторе Rotor Gene Q 6 plex (QIAGEN, Германия) в режиме реального времени.

Согласно рекомендациям Консорциума по имплементации клинической фармакогенетики (CPIC) при назначе-

нии ИПП, выделяют следующие группы метаболизаторов CYP2C19: ультрабыстрые, быстрые, нормальные, промежуточные и медленные метаболизаторы (табл. 1) [1].

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов и доверительного интервала для ОШ. Количественные показатели представлялись с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (C_{25} – C_{75}). Достоверность различий количественных признаков анализировалась с помощью критерия Манна – Уитни при межгрупповом анализе и критерия Вилкоксона при анализе показателей в рамках одной исследуемой группы. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты генетического исследования показали, что из 75 обследованных больных 8,0% пациентов были ультрабыстрыми метаболизаторами, 30,7% человек являлись быстрыми метаболизаторами, 49,3% лиц – нормальными метаболизаторами, 10,7% больных – промежуточными метаболизаторами, 1,3% пациентов были медленными метаболизаторами CYP2C19.

У пациентов с НЭРБ (n = 54) через 2 нед. ответили на терапию Разо® в дозе 20 мг один раз в день (отсутствие жалоб на еженедельную изжогу и еженедельную кислую отрыжку) 74,1% пациентов, через 4 нед. доля ответчиков увеличилась до 94,4% (ОШ = 0,19; ДИ 0,06–0,65; p = 0,008). У пациентов с эзофагитом (n = 21) через 2 нед. приема Разо® еженедельная изжога и еженедельная отрыжка не определялись у 66,7% лиц, а через 4 нед. – у 95,2% пациентов (ОШ = 0,14; ДИ 0,02–0,92; p = 0,05). При анализе динамики симптомов у всех обследованных пациентов (n = 75) через 2 нед. ответили на лечение 72,0% больных, а через 4 нед. – 94,7% пациентов (ОШ = 0,16; ДИ 0,05–0,47; p < 0,001).

● **Таблица 2.** Распределение фенотипов *CYP2C19* и ответ на лечение Разо® в зависимости от фенотипов *CYP2C19* у больных ГЭРБ

● **Table 2.** Distribution of *CYP2C19* phenotypes and response to Razo® therapy based on *CYP2C19* phenotypes in patients with GERD

Показатели		Метаболизаторы				
		Ультрабыстрые	Быстрые	Нормальные	Промежуточные	Медленные
НЭРБ (n = 54)	Фенотипы	4 (7,4%)	12 (22,2%)	31 (57,4%)	6 (11,1%)	1 (1,9%)
	Ответ на лечение через 4 нед.	2 (50%)	11 (91,7%)	31 (100%)	6 (100%)	1 (100%)
Эзофагит (n = 21)	Фенотипы	2 (9,5%)	11 (52,4%)	6 (28,6%)	2 (9,5%)	0
	Ответ на лечение через 4 нед.	1 (50%)	10 (90,9%)	6 (100%)	2 (100%)	0

● **Таблица 3.** Частота разных групп метаболизаторов *CYP2C19*

● **Table 3.** Frequency of various *CYP2C19* metabolizer groups

Город	n	Результаты
Москва, 2011 [10]	267	Быстрые метаболизаторы – 83,5%, промежуточные метаболизаторы – 14,0%, медленные метаболизаторы – 1,5%
Омск, 2015 [11]	294	Быстрые метаболизаторы – 71,4%, промежуточные метаболизаторы – 18,4%, медленные метаболизаторы – 10,2%
Санкт-Петербург, 2019 [12]	79	Ультрабыстрые метаболизаторы – 10,1%, быстрые – 29,1%, нормальные – 40,5%, промежуточные – 20,3%, медленные метаболизаторы – 0%
Казань, 2020 (русские) [13]	580	Ультрабыстрые метаболизаторы – 26,8%, быстрые и нормальные – 61,6%, промежуточные – 11,3%, медленные метаболизаторы – 0,3%
Казань, 2020 (татары) [13]	282	Ультрабыстрые метаболизаторы – 27,3%, быстрые и нормальные – 56,1%, промежуточные – 15,9%, медленные метаболизаторы – 0,7%

Применение Разо® 20 мг 1 раз в сутки позволило добиться заживления эрозий в пищеводе через 4 нед. лечения у 90,5% больных. У лиц с эзофагитом в стадии А через 4 нед. терапии ответ составлял 92,9%, у лиц с эзофагитом в стадии В – 85,7% ($p = 0,79$), т. е. терапия препаратом Разо® позволила добиться хорошего клинического эффекта у больных НЭРБ и ЭЭ через 4 нед. лечения [9].

Мы проанализировали ответ на лечение Разо® в зависимости от фенотипов *CYP2C19* у больных ГЭРБ. Через 4 нед. лечения в группе ультрабыстрых и быстрых метаболизаторов *CYP2C19* у больных НЭРБ ответили на лечение 81,3% лиц, а у пациентов с эрозивным эзофагитом – 84,6%, что следует считать прекрасным результатом (табл. 2). Эффективность Разо® у нормальных, промежуточных и медленных метаболизаторов составила 100%. В этой связи мы полагаем, что важным выводом исследования является заключение о высокой эффективности Разо® для лечения НЭРБ и эзофагита в группе пациентов с преобладанием быстрых и нормальных метаболизаторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление наших данных с результатами других исследований в различных регионах России позволило сделать вывод, что в нашей стране 80–85% пациентов принадлежат к быстрым и нормальным метаболизаторам *CYP2C19* (табл. 3) [10–13].

Современный систематический обзор верифицирует заключение о преобладании среди европеоидов быстрых и нормальных метаболизаторов *CYP2C19* (табл. 4) [14].

Следует заметить, что сейчас доминирует точка зрения о том, что полиморфизм *CYP2C19* активно влияет на результаты лечения эрозивного эзофагита и эрадикацию *Helicobacter pylori*. В частности, ответ на лечение эрозивного эзофагита и эрадикацию *Helicobacter pylori* является более высоким у медленных метаболизаторов в сравнении с быстрыми и нормальными метаболизаторами *CYP2C19* [1, 2]. В японском метаанализе было проанализировано 19 исследований с продолжительностью терапии ГЭРБ 8 нед. Авторы пришли к выводу, что эффективность лечения ИПП ГЭРБ является достоверно более высокой у промежуточных и медленных метаболизаторов в сравнении с быстрыми метаболизаторами *CYP2C19* [15]. В метаанализе Y. Morino et al. были изучены 25 исследований, объединявших 5 318 человек. Частота эрадикации *Helicobacter pylori* при применении схемы «ИПП + амоксицилин + кларитромицин» была равна у нормальных метаболизаторов 77,7%, у медленных метаболизаторов *CYP2C19* – 86,8% ($p < 0,001$). Полиморфизм *CYP2C19* принципиально (в 1,73–2,79 раза; $p < 0,001$) действовал на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* при использовании омепразола. Назначение рабепразола не было ассоциировано с колебаниями ответа на эрадикацию у пациентов с различными фенотипами *CYP2C19* [16]. Американская гастро-

● **Таблица 4.** Распространенность фенотипов *CYP2C19* в мире [14]
 ● **Table 4.** Global prevalence of *CYP2C19* phenotypes [14]

Фенотип	Азиаты	Европеоиды	Африканцы
Быстрые метаболизаторы (UMs)	2–17%	26–34%	9–28%
Нормальные метаболизаторы (NormEMs)	23–53%	41–70%	29–42%
Промежуточные метаболизаторы (HetEMs)	35–55%	22–30%	32–49%
Медленные метаболизаторы (PMs)	10–23%	1–5%	3–4%

энтерологическая ассоциация в современной работе проанализировала 57 исследований из 11 стран мира и верифицировала влияние полиморфизма *CYP2C19* на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori*. Применение рабепразола по данным этого систематического обзора позволяет достигать хороших результатов терапии у быстрых и нормальных метаболизаторов *CYP2C19* [17]. В статье, опубликованной в 2022 г. в журнале *Gastroenterology*, E. Argueta и S.F. Moss рекомендуют для повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* назначать рабепразол в качестве препарата, метаболизм которого минимально зависит от полиморфизма *CYP2C19* [18].

Объяснение высокой эффективности рабепразола у быстрых метаболизаторов *CYP2C19* связано с особенностями фармакокинетики этого препарата, обусловленной преимущественно внепеченочным путем его метаболизма. Это обусловило точку зрения Консорциума по имплементации клинической фармакокинетики (CPIC) о целесообразности предпочтения применения рабепразола для лечения эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori*.

ВЫВОДЫ

В рамках исследования GERBERA генетическое исследование показало, что среди обследованных нами больных ГЭРБ 88% пациентов являлись быстрыми и нормальными метаболизаторами *CYP2C19*. Работы,

осуществленные в Москве, Санкт-Петербурге, Казани и Омске, продемонстрировали аналогичные результаты: сумма быстрых и нормальных метаболизаторов *CYP2C19* колебалась в разных регионах России от 71,4 до 88,4%. Это позволяет считать, что в нашей стране преобладающая часть пациентов с кислотозависимыми заболеваниями имеет быстрый или нормальный фенотип *CYP2C19*.

В исследовании GERBERA ответ через 4 нед. лечения Разо® в дозе 20 мг 1 раз в день составил 94,4% для НЭРБ и 90,5% для эрозивного эзофагита. У ультрабыстрых и быстрых метаболизаторов *CYP2C19* полный ответ на терапию Разо® НЭРБ регистрировался у 81,3% пациентов, у больных эрозивным эзофагитом – у 84,6% пациентов, что следует признать прекрасным результатом. Эффективность Разо® у нормальных, промежуточных и медленных метаболизаторов составила 100%.

Анализ современных литературных данных верифицирует представление о влиянии полиморфизма *CYP2C19* на эффективность терапии эрозивного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori*. Оптимальным выбором для лечения кислотозависимых заболеваний у быстрых и нормальных метаболизаторов *CYP2C19* является назначение рабепразола в связи с преимущественно внепеченочным путем метаболизма.



Поступила / Received 02.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.06.2022

Принята в печать / Accepted 20.06.2022

Список литературы / References

- Lima JJ., Thomas C.D., Barbarino J., Desta Z., Van Driest S.L., El Roubi N. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2C19* and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(6):1417–1423. <https://doi.org/10.1002/cpt.2015>.
- Harris D.M., Stancampiano F.F., Burton M.C., Moyer A.M., Schuh M.J., Valery J.R., Bi Y. Use of Pharmacogenomics to Guide Proton Pump Inhibitor Therapy in Clinical Practice. *Dig Dis Sci.* 2021;66(12):4120–4127. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06814-1>.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., Quigley E.M., Tytgat G.N. et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease – the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion.* 2009;80(2):74–88. <https://doi.org/10.1159/000219365>.
- Modlin I.M., Hunt R.H., Malfertheiner P., Moayyedi P., Quigley E.M., Tytgat G.N. et al. Non-erosive reflux disease – defining the entity and delineating the management. *Digestion.* 2008;78(1 Suppl):1–5. <https://doi.org/10.1159/000151248>.
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016-5085(16)00222-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L., Armstrong D., Galmiche J.P. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172–180. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.172>.

9. Цуканов В.В., Черепнин М.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В., Масленникова Н.А., Павлова Н.В. Эффективность рабепразола (Разо®) для лечения различных клинических вариантов ГЭРБ: результаты исследования GERBERA. *Медицинский совет*. 2022;(7):28–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35>. Tsukanov V.V., Cherepnin M.A., Vasyutin A.V., Tonkikh J.L., Kasparov E.V., Maslennikova N.A., Pavlova N.V. Efficacy of rabeprazole (Razo®) in the treatment of various clinical variants of GERD: results from the GERBERA study. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(7):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-28-35>.
10. Маев И.В., Белый П.А., Лебедева Е.Г. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Лечащий врач*. 2011;(7):93–95. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/07/15435248>. Maev I.V., Belyi P.A., Lebedeva E.G. Effect of CYP2C19 gene polymorphism on the effectiveness of proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Lechaschi Vrach*. 2011;(7):93–95. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/07/15435248>.
11. Елохина Е.В., Костенко М.Б., Ливзан М.А., Скальский С.В. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, в зависимости от генотипа лекарственного метаболизма ингибиторов протонной помпы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(3):31–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23342327&>. Elokhina E.V., Kostenko M.B., Livzan M.A., Scalskiy S.V. The effectiveness of eradication in patients with peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori*, depending on the genotype of the drug metabolism of proton pump inhibitors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(3):31–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23342327&>.
12. Бакулина Н.Б., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1β. *Терапевтический архив*. 2019;(8):34–40. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000380>. Bakulina N.V., Maev I.V., Savilova I.V., Bakulin I.G., Ilchishina T.A., Zagorodnikova K.A. et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;(8):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000380>.
13. Abdullaev S.P., Mirzaev K.B., Burashnikova I.S., Shikaleva A.A., Kachanova A.A., Abdullaev S.P. et al. Clinically relevant pharmacogenetic markers in Tatars and Balkars. *Mol Biol Rep*. 2020;47(5):3377–3387. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05416-4>.
14. Zhang H.J., Zhang X.H., Liu J., Sun L.N., Shen Y.W., Zhou C. et al. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. *Pharmacol Res*. 2020;152:104606. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104606>.
15. Ichikawa H., Sugimoto M., Sugimoto K., Andoh A., Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716–726. <https://doi.org/10.1111/jgh.13233>.
16. Morino Y., Sugimoto M., Nagata N., Niikiura R., Iwata E., Hamada M. et al. Influence of Cytochrome P450 2C19 Genotype on *Helicobacter pylori* Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin-Clarithromycin Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:759249. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.759249>.
17. Shah S.C., Tepler A., Chung C.P., Suarez G., Peek R.M. Jr., Hung A. et al. Host Genetic Determinants Associated With *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1443–1459. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.043>.
18. Argueta E.A., Moss S.F. How We Approach Difficult to Eradicate *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2022;162(1):32–37. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.048>.

Информация об авторах:

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Смоляникова Марина Викторовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>; smarinva@yandex.ru

Черепнин Михаил Александрович, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; mikhail.cherepnin@yandex.ru

Масленникова Надежда Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; frosya19751@rambler.ru

Павлова Надежда Викторовна, к.м.н., медицинский отдел, ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Information about the authors:

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Marina V. Smolnikova, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>; smarinov@yandex.ru

Mikhail A. Cherepnin, Junior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Subdivision "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; mikhail.cherepnin@yandex.ru

Nadezhda A. Maslennikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Infectious Diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; frosya19751@rambler.ru

Nadezhda V. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com