



Г. Д. Фадеенко, Я. В. Никифорова

ГУ «Национальный институт терапии  
имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## Хронический гастрит и канцеропревенция. Роль препаратов коллоидного субцитрата висмута в профилактике рака желудка

Освещена роль хронического гастрита в канцерогенезе желудка. Рассмотрены основные этиологические факторы, патоморфологические механизмы и возможные пути развития рака желудка. Представлены современные данные о возможностях профилактики и лечения хронического гастрита с целью канцеропревенции. Важное значение в профилактике хронического воспаления и его последствий имеют препараты коллоидного субцитрата висмута.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, атрофия, кишечная метаплазия, рак желудка, канцеропревенция, препараты коллоидного субцитрата висмута.

На современном этапе проблема канцерогенеза и канцеропревенции продолжает оставаться актуальной, что обусловлено высокой распространенностью онкопатологии, неуклонным ростом частоты летальных исходов и инвалидизации вследствие нее. Прогноз Международного агентства онкологических исследований (IARC) ВОЗ неутешительный — к 2025 г. в мире будет выявлено более 19 млн новых случаев заболевания раком в связи с глобальным процессом старения населения.

Рак желудка (РЖ) — одна из ведущих причин смерти онкологических больных в мире. На его долю приходится до 95 % всех злокачественных новообразований желудка. По данным ВОЗ, от РЖ в мире ежегодно погибают около 800 тыс. человек. У мужчин РЖ наблюдается в 1,5 раза чаще, чем у женщин. «Омоложение», гендерные особенности и лидирующие позиции РЖ в структуре хронических неинфекционных заболеваний трудоспособной части популяции обуславливают его медико-социальный характер, что требует разработки глобальных профилактических и терапевтических мероприятий [1, 3].

Еще в 1965 г. все случаи РЖ К. Laugen классифицировал на два гистологических подтипа —

кишечный (интестинальный) и диффузный с разными эпидемиологическими и прогностическими характеристиками. Наиболее распространенным является кишечный тип РЖ, который тесно ассоциирован с уже идентифицированными факторами риска, преобладает в регионах с высоким уровнем заболеваемости РЖ и проходит следующие стадии развития: хронический атрофический гастрит → кишечная метаплазия → дисплазия → РЖ. Диффузный тип РЖ не имеет такой последовательности и часто возникает на фоне неатрофического (поверхностного) гастрита. Соответственно типам РЖ выделяют два пути канцерогенеза: первый подразумевает первичное повреждение механизмов пролиферации и дифференцирования, является медленным процессом с каскадом канцерогенеза через атрофию и кишечную метаплазию. Второй путь связан с нарушениями экспрессии или мутации генов, ответственных за синтез белков базальной мембраны (коллагена IV типа, интегринов, катенинов и т. п.), и характеризуется быстрым развитием РЖ из недиспластического шеечного эпителия. Иницирует оба пути канцерогенеза хронический активный гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* [4, 5, 12].

По данным многочисленных исследований, началом формирования неопластических изме-

нений является персистирующее воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), то есть хронический гастрит (ХГ) [9, 19, 20, 23].

Основная особенность ХГ заключается в том, что это понятие морфологическое. Воспаление ограничено слизистой оболочкой, при этом наблюдаются все классические морфологические признаки воспаления — альтерация, экссудация и пролиферация. Классическим итогом любого воспаления является организация — развитие соединительной ткани. Для СОЖ это означает уменьшение массы функционально активной железистой ткани, то есть развитие атрофии желез или атрофического гастрита.

Другой особенностью ХГ является то, что уменьшение массы функционально активной железистой ткани достигается за счет замещения не соединительной тканью (как при заживлении язвы), а преимущественно функционально неполноценной железистой тканью. Наблюдается развитие кишечной или пилорической метаплазии, то есть имеет место нарушение процессов нормального клеточного обновления СОЖ. В онкогенезе кишечная метаплазия имеет критическое значение в последовательном прогрессировании от хронического активного гастрита до хронического атрофического гастрита, дисплазии и РЖ.

Атрофический гастрит — состояние гиперрегенераторное. При этом наблюдается усиление пролиферативной активности клеток в шеечном отделе желез, однако без формирования функционально полноценных железистых структур, способных выполнять специализированную функцию (секреция кислоты, слизи, бикарбонатов и т. п.). Значимый дисбаланс между содержанием бикарбонатных ионов, продуцируемых покровным эпителием СОЖ, и слизистого геля апикальной поверхности мукоцитов, являющихся основными компонентами цитопротекции, способствует персистенции хронического воспалительного процесса. Нарушение слизисто-бикарбонатного барьера с последующим нарушением резистентности СОЖ к повреждающим экзо- и эндогенным факторам приводит к нарушению дифференцирования стволовых клеток, вырабатывающих сигнальные молекулы для контроля репарации.

Доказано, что хронический атрофический гастрит и инфицированность *H. pylori* относятся к основным предраковым состояниям, а морфологическими детерминантами риска онкогенеза являются кишечная метаплазия и дисплазия СОЖ [6, 7, 9].

*H. pylori* признана канцерогеном 1-го порядка более 20 лет назад вследствие ее эпидемиологи-

ческой связи с аденокарциномой желудка, хотя ее влияние на онкогенез продолжают изучать. Результатами проспективных исследований доказано, что у больных, инфицированных *H. pylori*, риск развития РЖ повышается в 6 раз. Гипотетическая последовательность изменений эпителия желудка под влиянием *H. pylori* через атрофию в метаплазию, дисплазию и неоплазию отображена в каскаде Р. Correa (рис. 1).

Топография ХГ тесно взаимосвязана с *H. pylori*. Классическим местом локализации *H. pylori* в желудке является антральный отдел, в котором имеются оптимальные условия для его обитания. Временной интервал инфицирования *H. pylori* определяет фенотипический вариант ХГ. Доказан факт инфицирования *H. pylori* в детском возрасте. В силу повышенной рН в антральном отделе желудка у детей *H. pylori* мигрирует в тело желудка, вызывая воспаление и атрофию — раковый фенотип ХГ, который к 40—50 годам реализуется в РЖ интестинального (кишечного) типа. Если инфицирование *H. pylori* происходит в возрасте 14—16 лет и старше, то хеликобактер колонизирует уже «комфортную» для его обитания нишу — антральный отдел желудка, вызывая гиперпродукцию соляной кислоты с формированием пептической язвы — так называемый язвенный фенотип ХГ, однако этот фенотип также не исключает возможность канцерогенеза желудка. Предметом многочисленных

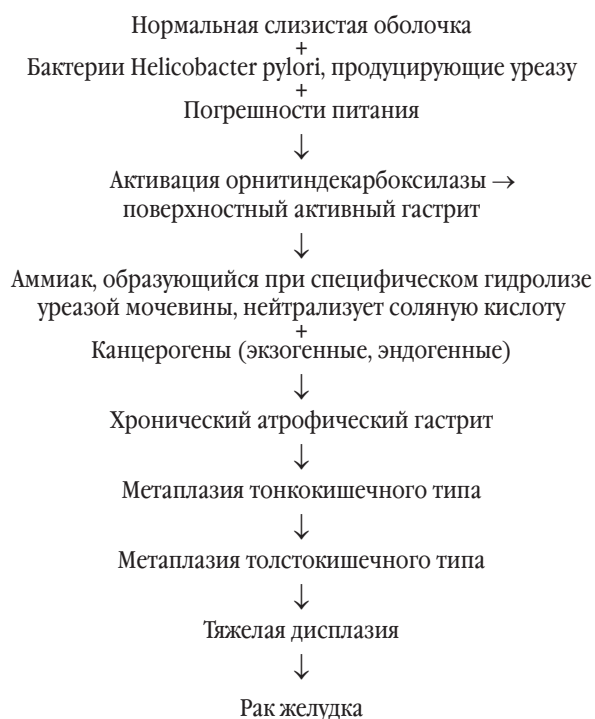


Рис. 1. Каскад Р. Correa (ступени канцерогенеза)

исследований является попытка определения возрастного периода, начиная с которого имеет смысл проведение эрадикации *H. pylori* в качестве меры профилактики РЖ — грани обратимости предраковых изменений СОЖ.

Данные экспериментальной и молекулярной биологии последних лет подтвердили важную роль *H. pylori* в формировании хронического воспаления СОЖ [5, 11, 12].

Доказано, что существуют несколько механизмов повреждающего действия *H. pylori* на СОЖ — прямые и косвенные. Непосредственное прилипание микроорганизмов к эпителиальным клеткам, аммиак, выделяемый в результате деятельности фермента уреазы, и бактериальные цитотоксины могут повреждать мембраны эпителиальных клеток. Другие бактериальные ферменты разрушают защитный слизистый барьер, в результате чего соляная кислота оказывает агрессивное действие на незащищенную слизистую оболочку. Присоединение местной и системной воспалительной реакции приводит к более глубокому повреждению стенки желудка. По данным электронной микроскопии, первичной реакцией эпителиоцитов СОЖ на инфицирование *H. pylori* является гиперплазия микроворсинок, что препятствует адгезии бактерий к цитоплазматической мембране. В последующем бактерии с помощью цитокинов разрушают микроворсинки и тесно соединяются с мембраной эпителиальных клеток. Фосфолипазы *H. pylori* повреждают фосфолипидные слои клеточной оболочки эпителиоцитов, переводя мембрану в гидрофильное состояние — снижается резистентность клеток СОЖ к воздействию соляной кислоты. Выделяющийся *H. pylori* аммиак соединяется с соляной кислотой, образуя цитотоксические продукты, которые усугубляют повреждение эпителиальных клеток СОЖ. Колонизация желудка *H. pylori* активирует макрофаги и нейтрофилы СОЖ, происходит ряд химических реакций с выделением активных форм кислорода. Ответной реакцией бактерий является выработка ферментов для нейтрализации этих метаболитов. Формируется замкнутый круг, когда реактивный кислород и миелопероксидаза лейкоцитов вызывают деструктивные изменения в СОЖ — защитная реакция повреждает собственные клетки слизистой оболочки. С другой стороны, повышается рН желудочного сока. Это приводит к повреждению СОЖ и открывает путь к проникновению инфекции вглубь слизистой оболочки.

Основные повреждающие факторы *H. pylori* для запуска персистирующего хронического воспаления: нарушение трансмембранного по-

тенциала и стимуляция обратной диффузии ионов водорода, прямое повреждение СОЖ, индукция синтеза провоспалительных цитокинов, снижение синтеза тканевых простагландинов и АТФ, активация тканевых фосфолипаз, нарушение сосудистой проницаемости, снижение кровотока в СОЖ, дестабилизация защитной слизи, нарушение процессов регенерации эпителия СОЖ и активация перекисного окисления липидов. *H. pylori* непосредственно участвует в управлении сигнальными путями желудочного эпителия и служит триггером гиперпролиферации, что приводит к нарушению физиологии эпителиоцитов желудка: активации рецепторов факторов роста, нарушению апоптоза, неограниченной репликации, усиленному ангиогенезу, клеточной диссоциации и тканевой инфильтрации — появлению признаков злокачественной трансформации [10, 13, 21–24].

Помимо инфекции *H. pylori*, на онкогенез оказывают влияние генетические и эпигенетические альтерации. Известно, что родственники первой линии пациентов, страдающих РЖ, имеют наибольший риск заболеть. Активно изучают роль генетических факторов организма хозяина (K-ras, ген опухолевой супрессии p53 и др.) в повышении риска развития РЖ. Установлена роль функционального полиморфизма генов интерлейкина-1 (ИЛ-1) [3] и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [5]. Кроме того, развитие РЖ ассоциируется с наличием полиморфизма гена ИЛ-1 $\beta$  (C-511T) и ИЛ — 1RN (VNTR во втором интроне). Наличие полиморфизма одного из генов цитокинов повышает риск РЖ в 2,8 раза, двух — в 5,4 раза, трех и более — более чем в 27 раз [3, 5, 6, 25].

Наличие генотипа T/T и C/T гена ИЛ-1 $\beta$  (C-511T) и генотипа ИЛ — 1RN (VNTR во втором интроне) — это доказанный риск развития эксхеликобактерного гастрита (персистенция воспалительного инфильтрата после успешной эрадикации *H. pylori*) и атрофических изменений СОЖ [5, 6]. Это подтвердили результаты исследования, в котором из 100 инфицированных *H. pylori* после удачной эрадикации (доказанной тремя методами) у 20 персистенция хронического воспалительного инфильтрата отмечалась полтора года и более. Морфологическим субстратом была инфильтрация нейтрофилами, с которой ассоциирована активность ХГ [21]. Механизм повреждения генетического аппарата клетки объясняется запуском процесса свободнорадикального окисления.

Ряд факторов риска РЖ, в частности, генетическая предрасположенность и ХГ, ассоцииро-

ванний с *H. pylori*, потребують пошука діагностических і терапевтических мер, в основі котрих лежить цитопротекція.

Основними напрямленнями канцеропревенції являються своєчасний скрининг, динаміческе спостереження і своєчасне лічення предракових стосій і захворювань.

Молекулярно-генетическі методи прогнозування являються первичною профілактикою розвитку РЖ. Виділення груп ризику с помощью генетического аналізу (виявлення двох или трех асоційацій генетических поліморфізмів) еще в дитячому или юнацькому віці дозволяють прогнозувати високий рівень запалительного відпові, провести своєчасний скрининг на наявність *H. pylori* і виробити правильну тактику лічення пацієнта. ХГ — морфологіческий діагноз, підтвердити котрий можна тільки гістологічески. Поетому скрининговим методом к 40 рокам являється именно гістологіческа оцінка СОЖ на предмет атрофії (відеоендоскопія, хромоендоскопія с біопсією) і наявність *H. pylori*. Это має важливе значення в країнах с високою поширеністю РЖ, поскольку ХГ часто протікає асимптомно і існує ризик пропустити еще оборотимі стадії канцерогенеза.

Благодаря розробці інтегративного підходу к класифікації ХГ с оцінкою стадії гастрита OLGA-system (Operative Link for Gastritis Assessment) стала можливою стратифікація ризику розвитку РЖ у конкретного пацієнта [16]. Оцінка гістологіческої вираженості атрофії і запалення в антральному відділі (3 біоптата) і тілі шлунка (2 біоптата) с наступним визначенням інтегральних показателів допомагає визначити стадію і ступінь ХГ. Співняння ступеня ХГ до і після курсу лічення дозволяє лічачому лікарю легко визначити, удалось или не удалось знизити вираженість запалительної реакції в СОЖ. Крім того, эта система дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання. Чем більше ступінь запалительних змін, тем вище ризик втрати функціонально активних елементів СОЖ — то є розвитку атрофії. Виділення стадій атрофії дозволяє в динаміці диференціювати групи ризику розвитку раку шлунка, а значить, визначити об'єм і частоту діагностических заходів для більш детального обстеження хворих из високої групи ризику. При виявленні перших ознак атрофії підключення скринингових заходів (наприклад, «ГастроПанелі») допомагає уточнити поширеність атрофіческого процесу в СОЖ [7]. Многочис-

ленні дослідження показали, що ризик РЖ прямо пропорційний тяжкості атрофіческого гастрита. Більшість випадків РЖ — это именно інтестинальний рак, котрий виникає на фоні хроніческого атрофіческого гастрита с кишечною метаплазією і дисплазією.

Хроніческий антральний гастрит клінічески протікає с гіперсекрецією кислоти і відповідним симптомокомплексом, для купірування котрого обычно назначають інгібітори протонної помпи (ІПП). Однак, как показали дослідження американських хелікобактеріологів, назначение антисекреторної терапії без проведення антихелікобактерної терапії (АХБТ) приводить к поширенню запалення из антрального відділу шлунка на слизисту оболонку тіла шлунка [4]. Хроніческий запалительний процес в цьому відділі через 10–15 років обумовлює розвиток атрофії головних заліз, що істотливо підвищує ризик розвитку РЖ. Поетому цілесобразним являється скрининг на наявність хелікобактерної інфекції у пацієнтів, котрим необхідно назначення довготривалої терапії ІПП.

С урахуванням ключової ролі *H. pylori* в генезі РЖ ерадикацію збудителя розглядають как основну тактику канцеропревенції і вторичну його профілактику. *H. pylori* — основний модифіцируємый фактор ризику РЖ, що підтверджено епідеміологіческими дослідженнями. Довідено, що частота випадків РЖ, асоційованного с *H. pylori*, а следовательно, потенційно оборотимих після успішної ерадикаційної терапії, складає около 90 %. Згідно рекомендаціям Маастрихт-4, ерадикація *H. pylori* зменшує ризик розвитку РЖ [3]. Основні положення MAPS також відображають позитивний вплив ерадикаційної терапії на профілактику РЖ: успішно проведена АХБТ сприяє ліченню хроніческого неатрофіческого гастрита, може привести к частинній регресії атрофіческого гастрита. У пацієнтів с кишечною метаплазією АХБТ рекомендують как заходу, здатного затримати прогресування до неоплазії, пацієнтам с раніше діагностованою неоплазією після ендоскопіческого или хірургіческого лічення. Ерадикація асоційується с нормалізацією клітинного оновлення СОЖ, що являється способом канцеропревенції [1, 17–19].

Однак при ранжированні груп ризику розвитку РЖ виявлено, що ерадикація *H. pylori* здатна бути заходом профілактики РЖ тільки на ранніх стадіях ХГ I–II (згідно класифікації OLGA-system — это групи мінімального і помірного ризику розвитку РЖ). Т. Toyokawa



и соавт. [23] в обзоре исследований, посвященных профилактике РЖ на основе эрадикации, выявили убедительные данные об эффективной первичной канцеропревенции у пациентов с пренеопластическими изменениями СОЖ. В метаанализе P. Rokkas и соавт. также обобщены данные многочисленных исследований о том, обратимы ли атрофия и кишечная метаплазия после успешной эрадикации *H. pylori* или эрадикация носит только превентивный характер? Результаты метаанализа показали, что эрадикация *H. pylori* оказывает положительный продолжительный эффект на течение атрофии в антральном и фундальном отделах желудка, но не влияет на течение кишечной метаплазии. Однако интерпретация этих результатов неоднозначна, поскольку возникающие при атрофии участки фиброза в СОЖ не поддаются регрессу, а антитела к *H. pylori* могут перекрестно реагировать с желудочными эпителиоцитами после эрадикации возбудителя. Кроме того, повреждение эпителия может быть вызвано рефлюксом желчи или другими микроорганизмами. Характер питания и возраст пациента могут оказывать существенное влияние на динамику кишечной метаплазии в СОЖ. Таким образом, кишечная метаплазия может представлять собой критическую точку, после которой развитие неоплазии происходит независимо от устранения инфекционного фактора. Аналогичные данные получены Fusco и соавт. в систематическом обзоре рандомизированных и нерандомизированных эпидемиологических и интервенционных исследований, посвященных оценке доказательств роли эрадикации *H. pylori* в канцеропревенции РЖ [25]. Следовательно, терапевтические усилия должны быть направлены на предотвращение развития атрофии и кишечной метаплазии еще на стадии неатрофического гастрита путем эрадикации *H. pylori* в раннем возрасте, особенно в странах, где выраженная атрофия (стадии III–IV согласно OLGA) возникает у молодых лиц, не достигших 40-летнего возраста. Обязательной мерой канцеропревенции является проведение АХБТ при атрофических гастритах даже без клинических проявлений.

Проблемы эффективности АХБТ рассматриваются в Маастрихтских консенсусах, что связано со снижением эффективности существующих схем АХБТ (в связи с ростом антибиотикорезистентности, развитием побочных эффектов, снижением комплаенса пациентов и экономическими затратами). В Маастрихте-4 в устранении упомянутых недостатков АХБТ особая роль отведена препаратам коллоидного субцитрата висмута.

Применение квадротерапии с применением препаратов висмута в качестве первой линии эрадикационной терапии оправдано: наличие атрофического гастрита предполагает длительное инфицирование, при котором высока вероятность наличия резистентных штаммов. Длительный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, способствует снижению местного иммунитета и проникновению бактерий в собственную пластинку, межклеточные щели, труднодоступные для антибиотиков. Терапии с применением соли висмута позволяет не только улучшить эффективность эрадикации, преодолеть прогрессирующую антибиотикорезистентность, уменьшить побочные эффекты, за счет чего повышается приверженность пациентов к лечению, но и положительно влияет на постэрадикационный период ХГ и, что очень важно, является эффективной схемой канцеропревенции.

При монотерапии антихеликобактерный эффект препаратов висмута составляет до 40%. Он отличается от реализации такового при приеме антибиотиков и подобен действию антисептиков. Обладая высокой растворимостью в воде с образованием коллоида, препараты висмута эффективно пенетрируют в желудочную слизь. В СОЖ создаются очень высокие локальные концентрации. Бактерицидное действие развивается быстро путем непосредственного контакта с бактериями. Препараты висмута легко проникают в желудочные ямки и захватываются эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на кокковые формы и бактерии, находящиеся внутри клеток, которые не доступны для других антибактериальных средств. Препараты висмута субцитрата подавляют ферментные системы *H. pylori*, что делает его нежизнеспособным. Преимущество препаратов висмута заключается в отсутствии резистентных штаммов *H. pylori* к ионам висмута. Доказано, что препараты висмута предотвращают развитие как первичной, так и вторичной резистентности к антибиотикам [4]. Кроме того, антибактериальная активность препаратов висмута способствует нормализации микрофлоры кишечника, но в отличие от пробиотиков, при использовании которых увеличение содержания бифидобактерий или лактобактерий является транзиторным, данный эффект остается стабильным в течение 3 мес после прекращения лечения [2, 8]. Это является важным доказанным микробиото-опосредованным механизмом иммунной защиты организма хозяина (влияние на многочисленные рецепторы и ядерные факторы транскрипции, следствием чего является продукция провоспалительных цитокинов и других сиг-

нальных молекул и инфламмасом). Рецепторы и сигнальные пути иммунной системы — это не только участники воспалительного каскада, но и промоторы канцерогенеза [2].

Однако успешно проведенная АХБТ не всегда способствует восстановлению структуры слизистой оболочки. В ряде исследований показано, что после успешной эрадикации у части пациентов сохраняется хроническое воспаление СОЖ, так называемый эксхеликобактерный гастрит. Продолжающееся повреждение эпителиальных клеток слизистой оболочки за счет повышения активности ферментов перекисного окисления липидов (участвующих в канцерогенезе в течение 12 мес и более после проведения успешной эрадикации) требует в постэрадикационный период назначения цитопротекторной терапии.

Препараты висмута, имеющие, помимо антихеликобактерного действия, выраженный антиоксидантный эффект, хорошо зарекомендовали себя в качестве эффективных цитопротекторов. В ряде работ показано, что препараты коллоидного субцитрата висмута подавляют продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, усиливают местный кровоток и обеспечивают полноценный ангиогенез [3, 5, 8, 11, 19].

Современным аспектом исследований препаратов висмута является изучение их «ионной» цитопротекции — способности связывать свободные радикалы, тем самым препятствуя повреждению ДНК при воспалении. Нейтрофильные лейкоциты (НЛ) — новые молекулярные мишени для препаратов висмута. Инфильтрация НЛ, с которой ассоциирована активность ХГ, является еще одним пусковым фактором канцерогенеза. Свободные радикалы, разрушаясь вследствие оксидативного стресса при фагоцитозе НЛ, запускают процесс свободно-радикального окисления, вызывая повреждения генетического аппарата клетки. Особенно важным является редукция окислительных процессов с точки зрения дифференциации стволовой клетки, накопление мутаций в которой может привести к канцерогенезу. Нитевые разрывы ДНК — крайнее проявление свободно-радикального повреждения. Ионы висмута оказываются «ловушкой» для свободных радикалов, защищая шеечные стволовые клетки от мутаций и риска онкогенеза. Они способны остановить процессы перекисного окисления и свободно-радикальные повреждения, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода. Это важно в плане канцеропревенции, так как альтерация ДНК — прямой путь к мутациям, ассоциированным с неопластической трансформацией ткани [1, 17–19].

Наиболее значимым в профилактике канцеропревенции является то, что ионы висмута обеспечивают индукцию пролиферации эпителия СОЖ не только на стадиях I–II, но и на стадиях III–IV (выраженная атрофия согласно классификации OLGA-system). Это стадии, на которых эрадикация *H. pylori* не способна остановить онкологический каскад. Согласно результатам отдаленного наблюдения за состоянием СОЖ у пациентов с атрофическим гастритом после эрадикации *H. pylori* с применением препаратов висмута, через 18 мес после лечения повышение величины соотношения пепсиногена I и пепсиногена II свидетельствует об улучшении процессов регенерации в слизистой оболочке тела желудка [8, 13].

Таким образом, ионы висмута препятствуют прогрессированию атрофии, способствуют регенерации СОЖ, уменьшая стадию ХГ. Молекулярными методами доказано, что ионы висмута дозозависимо стимулируют пролиферацию клеток СОЖ путем влияния на концентрацию внутриклеточного кальция и MAP-киназную активность [5, 8, 9] (рис. 2).

Первый механизм:  $Ca^{2+}$ -чувствительный (серпантинный) рецептор, взаимодействуя с ионами висмута, связывается с G-белком, при этом происходит изменение конформации цитоплазматического домена и активируется  $\alpha$ -субъединица G-белка, инициирующая Ras-опосредованный киназный митогенактивирующий механизм: MEK — внутриклеточная киназа активирует MAP-киназу в изоформе p44/42, которая запускает ядерный фактор транскрипции и клеточную пролиферацию. Возможен и второй путь — фосфолипаза C катализирует распад фосфолипидов мембраны, продукты распада открывают  $Ca^{2+}$ -каналы и ионы  $Ca^{2+}$  выходят в цитозоль. Внутриклеточные ионы  $Ca^{2+}$  активируют протеинкиназу C, которая принимает участие в переносе ионов  $Ca^{2+}$  и сама способна активировать MAP-киназу.

Механизмы цитопротекторного действия препаратов коллоидного цитрата висмута для профилактики последовательности ХГ → РЖ характеризуются возможностью обеспечивать антиоксидантный эффект, повышать синтез простагландинов, снижать содержание провоспалительных цитокинов, улучшать микроциркуляцию в СОЖ, повышать содержание эпидермального фактора роста, ингибировать NO-синтазу и адгезию бактерий, связываться с белками в зоне воспаления, повышать синтез слизи и бикарбонатов, снижать активность пепсина и желчных кислот на всех этапах канцерогенеза.

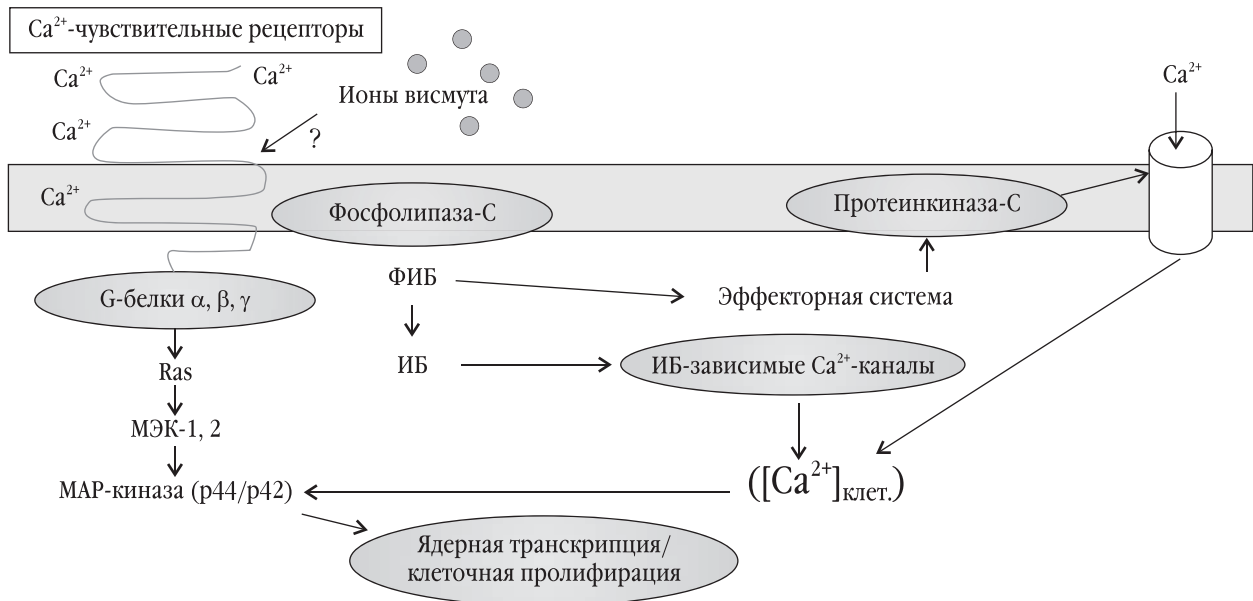


Рис. 2. Возможные механизмы действия ионов висмута на индукцию пролиферации клеток слизистой оболочки желудка: ФИБ — фосфотидилинозитол-бифосфат; ИБ — инозитол-бифосфат; Ras — сигнальные пути; MAP — митоген-активированная киназа в изоформе p44/42; MEK — MAP-киназно/экстрацеллюлярно контролирующая киназа

Таким образом, препараты коллоидного цитрата висмута являются не только эффективными препаратами в схемах АХБТ, но и важной составляющей канцеропревенции. Поэтому этиопатогенетически и патоморфологически оправданным является при ХГ, в том числе атрофическом (стадии I–IV согласно OLGA), после окончания эрадикационной терапии продолжение лечения препаратом висмута до 8 нед для обеспечения защиты СОЖ от процессов перекисного окисления [3, 9].

Учитывая множественные эффекты препаратов висмута, продолжается поиск усовершенствованных формул и соединений, которые бы обеспечивали максимально эффективную цитопротекцию. Как известно, висмута трикалия дицитрат представляет собой соединение висмута и лимонной кислоты —  $\text{Bi}_3(\text{OH})_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_2$ , которое образует молекулы разной конфигурации. При воздействии  $\text{H}_2\text{O}$  образуется коллоид (размер частиц висмута —  $25 \text{ \AA}$ ), благодаря которому реализуются положительные эффекты препарата. Характеристики висмута в составе этой биохимической формулы активно изучаются и используются в клинической практике. Разрабатываются новые усовершенствования формулы (рис. 3), которые, как ожидается, улучшат растворимость препарата, а следовательно, повысят диффузию висмута, что обеспечит большую эффективность суррогатной «ионной» цитопротекции —  $[\text{Bi}_8(\text{O}_3\text{SMes})_{20}(\text{SO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6] \cdot [(\text{C}_7\text{H}_8)_7]_5(\text{C}_7\text{H}_8)_7$  [11].

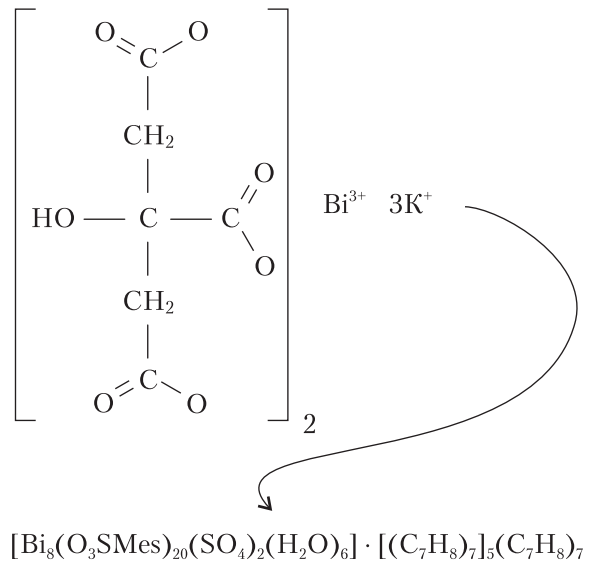


Рис. 3. Висмута трикалия дицитрат и фармацевтологические идеи новых препаратов висмута (Ві) — качественная «суррогатная» цитопротекция

Безусловно, идеальной профилактикой онкологического каскада является поддержание физиологической цитопротекции СОЖ, но в случае уже развившегося персистирующего воспаления эффективными и необходимыми являются способы «суррогатной» цитопротекции, позволяющие если не уменьшить, то хотя бы стабилизировать стадию и степень атрофии.

## Список літератури

- Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2012. — № 5. — С. 99—106.
- Ковалев А.А. Микробиота человека и бактериальный канцерогенез // Здоров'я України. — 2015. — № 1. — С. 13—14.
- Кононов А.В. Маастрихт-4. Стратегия профилактики рака желудка: кому, как и когда — 2014 // интернист — <http://internist.ru/publications/detail>
- Корниенко Е.А., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И. и др. Критический рост резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину в педиатрической и взрослой гастроэнтерологической практике // Справочник поликлинического врача. — 2010. — № 12. — С. 54—56.
- Лазебник Л.Б., Хомерики С.Г. Канцеропревенция в гастроэнтерологии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2012. — № 5. — С. 3—13.
- Соловьева Г.А. Хронический гастрит, рак желудка. Как прервать эту последовательность? // Здоров'я України. — 2014. — Травень. — С. 25—26.
- Соломенцева Т.А. Хронический гастрит с позиций канцеропревенции. Эволюция представлений // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 4 (72). — С. 135—140.
- Шептулин А.А., Визе-Храпунова М.А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии // РЖГТК. — 2010. — Т. 20, № 3. — С. 63—67.
- Шербинина М.Б. Де-нол: уникальные составляющие эффективности в лечении гастроэнтерологической патологии // Здоров'я України. — 2013. — Березень. — С. 61—62.
- Adamu M.A., Weck M.N., Rothenbacher D., Brenner H. Incidence and risk factors for the development of chronic atrophic gastritis: five year follow up of a population based cohort study // Int. J. Cancer. — 2011. — Vol. 128. — P. 1652—1658.
- Andrews P.C., Busse Madleen, Glen B.D. et al. Remarkable in-vitro bactericidal activity of Bismuth (III) sulfonates against *Helicobacter pylori* // Dalton Trans. — 2012. — N41. — P. 11798—11806.
- Correa P., Piazuelo M. The gastric precancerous cascade // J. Dig. Dis. — 2012. — N 13 (1). — P. 2—9.
- Ghoshal U.C., Kumar S., Krishnani N. et al. Serological assessment of gastric intestinal metaplasia and atrophy using pepsinogen-I, pepsinogen-II and gastrin-17 levels in a low incidence area of gastric cancer endemic for *H. pylori* infection // Trop. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 32 (4). — P. 292—298.
- Global status report on noncommunicable diseases 2010. — Geneva, World Health Organization, 2011.
- Graham D.Y., Dore P. *Helicobacter pylori* therapy demystified // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16, N 5. — P. 343—345.
- Graham D.Y., Lee Y.C., Wu M.S. Rational *Helicobacter pylori* therapy: evidence based medicine rather than medicine based evidence // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — P. 1542—3565.
- Malferttheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV. Florence Consensus Report // *Gut*. — 2012. — Vol. 61, N 5. — P. 646—664.
- Malferttheiner P., Bazzoli F., Delchier J.C. et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin based triple therapy: a randomised, open label, noninferiority, phase 3 trial // *Lancet*. — 2011. — Vol. 377, N 9769. — P. 905—913.
- Minakari M., Davarpanah Jazi A.H., Shavakhi A. et al. A randomized controlled trial: Efficacy and safety of azithromycin, ofloxacin, bismuth, and omeprazole compared with amoxicillin, clarithromycin, bismuth, and omeprazole as secondline therapy in patients with *Helicobacter pylori* infection // *Helicobacter*. — 2010. — Vol. 15, N 2. — P. 154—159.
- Ribeiro D.M., Areia M., de Vries A.C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // *Endoscopy*. — 2012. — N 44. — P. 74—94.
- Rugge M., Fassan M., Farinati F., Genta R.M. The war of the worlds: metaplastic versus nonmetaplastic atrophic gastritis // *Gastrointest. Endosc.* — 2011. — Vol. 73 (2). — P. 411—412.
- Rugge M., Fassan M., Pizzi M. et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17 (41). — P. 4596—4601.
- Toyokawa T., Suwaki K., Miyake Y. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improved gastric mucosal atrophy and prevented progression of intestinal metaplasia, especially in the elderly population: a long-term prospective cohort study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — N 25. — P. 544—547.
- Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Digestion*. — 2011. — N 83. — P. 253—260.
- Web-based consultation on the development of a global monitoring frame work and targets for the prevention and control of NCDs. — WHO, 2012.

Г.Д. Фадеєнко, Я.В. Нікіфорова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## Хронічний гастрит і канцеропревенція. Роль препаратів колоїдного субцитрату вісмуту в профілактиці раку шлунка

Висвітлено роль хронічного гастриту в канцерогенезі шлунка. Розглянуто основні етіологічні чинники, патоморфологічні механізми та можливі шляхи розвитку раку шлунка. Представлено сучасні дані щодо можливості профілактики та лікування хронічного гастриту з метою канцеропревенції. Важливе значення у профілактиці хронічного запалення та його наслідків мають препарати колоїдного субцитрату вісмуту.

**Ключові слова:** хронічний гастрит, атрофія, кишкова метаплазія, рак шлунка, канцеропревенція, препарати колоїдного субцитрату вісмуту.



G. D. Fadeenko, Ya. V. Nikiforova

SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Chronic gastritis and cancer prevention: the role of preparations of colloidal bismuth citrate in the prevention of gastric cancer

The authors highlighted the role of chronic gastritis in the gastric cancerogenesis. The considerations have been performed for the etiological factors, pathological mechanisms and possible ways of gastric cancer development. The recent data on the possibilities of prevention and treatment of chronic gastritis with the aim cancer prevention have been presented. Preparations of colloidal bismuth citrate play an important role in the prevention of chronic inflammation and its consequences.

**Key words:** chronic gastritis, atrophy, intestinal metaplasia, gastric cancer, cancer prevention, preparations of colloidal bismuth citrate. □

---

### Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України  
61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а  
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

*Стаття надійшла до редакції 15 липня 2015 р.*