



Г. Д. Фадеенко, Я. В. Никифорова  
ГУ «Национальный институт терапии  
имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

## Влияние коллоидного субцитрата висмута на этиопатогенез хронического гастрита: новый виток изучения давней проблемы

Хронический гастрит (ХГ) — одно из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, которое довольно часто врачами и пациентами рассматривается как банальное и не требующее детальной диагностики и адекватного лечения состояние. Однако ХГ является предиктором и фоновым состоянием для язвенной болезни и рака желудка. В последние годы установлены многие аспекты этиопатогенеза ХГ, позволяющие принципиально изменить взгляды на возможности лечения данного заболевания и профилактики канцерогенеза. Рассмотрены основные механизмы влияния препарата коллоидного субцитрата висмута («Де-Нол») на этапы этиопатогенеза ХГ и показано его значение как эффективного гастроцитопротектора.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, хеликобактериоз, терапия, препараты висмута.

Актуальность изучения хронического гастрита (ХГ) обусловлена его высокой распространенностью как в общей популяции, так и среди трудоспособной части населения. ХГ страдает более половины взрослого населения планеты, что объясняет его не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость. Доказано, что частота гастритических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и их выраженность повышаются с возрастом больного, а общий годовой прирост частоты ХГ и атрофического гастрита составляет около 1,4 и 1,25 % соответственно [2, 21, 25].

Хронический гастрит — это собирательный термин различных по морфологии и этиопатогенезу воспалительных, дистрофических и дисрегенераторных поражений СОЖ, уменьшение которых зависит от многих факторов, и в первую очередь от ранней диагностики и адекватной терапии.

Главной особенностью ХГ является то, что это клинико-морфологический диагноз, который устанавливают на основании характерной симптоматики с обязательной морфологической верификацией. Поэтому современное определение

ХГ содержит преимущественно морфологические характеристики.

ХГ — это хронический воспалительный процесс в СОЖ, характеризующийся нарушением ее физиологической регенерации, уменьшением количества железистых клеток, при прогрессировании — атрофией железистого эпителия с развитием кишечной метаплазии, а в последующем — дисплазии [1, 7, 10]. При ХГ наблюдаются все классические морфологические признаки воспаления — альтерация, экссудация и пролиферация. Ожидаемым итогом любого воспаления является организация. Для СОЖ это означает уменьшение массы функционально активной железистой ткани — развитие атрофии желез или атрофического гастрита.

Атрофический гастрит — состояние гиперрегенераторное, при котором наблюдается усиление пролиферативной активности клеток в шеечном отделе желез, однако без формирования функционально полноценных железистых структур, способных выполнять специализированную функцию (секреция соляной кислоты, слизи, бикарбонатов и т. п.).

Нарушение слизисто-бикарбонатного барьера ведет к снижению резистентности СОЖ к по-

вреждающим экзо- и эндогенным факторам, что вызывает нарушение дифференцирования стволовых клеток, вырабатывающих сигнальные молекулы для контроля репарации. Значимый дисбаланс между содержанием бикарбонатных ионов, продуцируемых покровным эпителием СОЖ, и слизистым гелем апикальной поверхности мукоцитов, являющихся основными компонентами цитопротекции, способствует персистенции хронического воспалительного процесса [3, 5, 15].

Частота ХГ во многом зависит от места и условий проживания населения и четко связана с инфицированностью *Helicobacter pylori*. На сегодняшний день этиологическая роль *H. pylori* в развитии гастродуоденальной патологии является общепризнанной. Доказан факт инфицирования *H. pylori* еще в детском или в подростковом возрасте, при этом временной интервал инфицирования *H. pylori* определяет фенотипический вариант ХГ. Классическим местом локализации *H. pylori* в желудке является антральный отдел, в котором имеются оптимальные условия для его обитания.

Хеликобактериоз — это так называемая медленная инфекция, что обусловлено длительной, практически пожизненной, персистенцией возбудителя в организме человека, его способностью взаимодействовать с иммунной системой и адаптироваться к ее изменениям [2, 10]. Данные экспериментальной и молекулярной биологии последних лет подтвердили важную роль *H. pylori* в формировании хронического воспаления СОЖ, которое с годами может трансформироваться в атрофию → кишечную метаплазию → аденоплазию → рак желудка (РЖ) [1–3, 10]. Анализ биоптатов СОЖ лиц молодого возраста, инфицированных и неинфицированных *H. pylori*, показал, что у неинфицированных лиц признаки гастрита отсутствовали, в то время как у 88 % инфицированных обнаружена лейкоцитарная инфильтрация, у 50 % — атрофия, у 38 % — кишечная метаплазия [2, 10].

Первым этапом развития инфекции является колонизация СОЖ бактериями, для чего им требуется преодолеть кислотный, а затем слизисто-бикарбонатный барьер желудка [6].

Повреждающие механизмы *H. pylori*-инфекции принято подразделять на прямые (продуктами патогена (уреаза, вакуолизирующий цитотоксин и др.)) и косвенные (деструкции, опосредованные иммунопатогенетическими механизмами (антигенная мимикрия, запуск цитокинового каскада по провоспалительному пути и др.)).

Важнейшим фактором вирулентности *H. pylori* является бактериальная уреаза (мочевинная

амидогидролаза). Более чем 5 % от общего количества клеточных белков *H. pylori* приходится на долю уреазы, что свидетельствует о чрезвычайно повышенном уровне продукции данного фермента [3, 28]. Уреаза хеликобактерий в отличие от других бактериальных уреаз не только содержится в цитоплазме, но и активна на поверхности *H. pylori*. В физиологических условиях постоянно поступающая путем трансудации из плазмы крови мочевины желудочного содержимого гидролитически расщепляется уреазой *H. pylori* до аммиака и угольной кислоты с последующим образованием гидроксида аммония и аниона  $\text{HCO}_3^-$ . Гидролиз мочевины завершается образованием щелочных продуктов, что приводит к локальному повышению pH и формированию защитного аммиачного облака вокруг микроорганизма, нейтрализующего соляную кислоту желудочного содержимого. Существует особый механизм, регулирующий гидролиз мочевины в зависимости от величины pH в окружающей клетку среде по принципу отрицательной обратной связи. Уреаза, гидролизуя мочевины в микроокружении, нейтрализует пенетрацию ионов  $\text{H}^+$  сквозь клеточную стенку бактерии, поддерживая внутриклеточный потенциал pH на уровне, необходимом для жизнедеятельности бактерий [9, 16]. Таким образом обеспечиваются выживание и процесс размножения микроорганизма (рисунок).

*H. pylori* с помощью адгезинов взаимодействует с эпителиальными клетками желудка, используя в качестве рецепторов остатки сиаловых кислот и фукозы Lewis-антигенов, а также сульфогруппы гликопротеинов, гликолипидов и фосфолипидов.

Кроме того, бактерия наделена способностью «прилипать» к белкам соединительной ткани (коллагену, ламинину, витронектину) и проникать внутрь эпителиальных клеток. Возможно, это происходит за счет продукта гена *ice A*, который *H. pylori* начинает вырабатывать при контакте с эпителиальной клеткой. Предполагается, что этот самый продукт обладает цитотоксическими свойствами. Известно о связи цитотоксичности с продуктом гена *VacA*, провоцирующим вакуолизацию эпителиальных клеток за счет образования пор в их цитоплазматических мембранах. Не вызывают сомнений цитотоксические свойства белка, кодируемого геном *CagA* [2, 10, 26].

Непосредственная адгезия микроорганизмов к эпителиальным клеткам, аммиак, выделяемый в результате деятельности фермента уреазы, и бактериальные цитотоксины повреждают мембраны эпителиальных клеток. Другие бактериальные ферменты разрушают защитный слизистый ба-

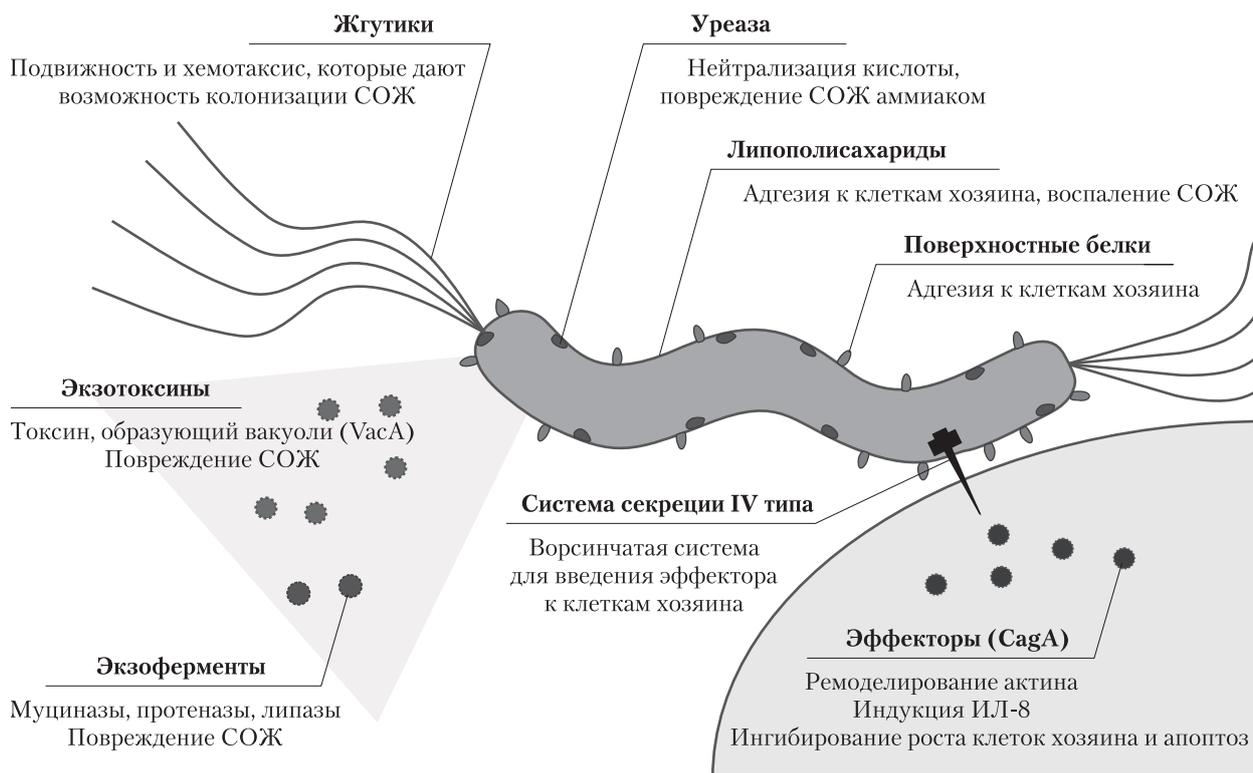


Рисунок. Фактори вирулентності *H. pylori*, впливаючі на патогенез хронічного гастрита

р'єр, в результаті чого соляна кислота оказує агресивне дієвство на незахищену СОЖ.

Незважаючи на різноманітність клінічних форм хеликобактеріоза, во всіх випадках має місце загальний механізм — запалення СОЖ, розвиваючеся внаслідок адгезії мікроорганізму на шлунковому епітелії.

Морфологічно таке запалення характеризується інфільтрацією власної пластинки слизової нейтрофілії лейкоцитами, лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітками, формуванням лімфоїдних фолікулів і пошкодженням епітелію різної ступеня вираженості. Нейтрофілії інфільтрація епітелію і власної пластинки СОЖ індукуються за допомогою реалізації двох різних механізмів — безпосередньо *H. pylori* (за рахунок виділення розчинного білка, активуючого нейтрофілії) і опосередковано через експресію епітеліоцитами інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) з наступним запуском провоспалительного каскаду. Білок, активуючий нейтрофілії, має у всіх відомих штамів *H. pylori*, що пояснює наявність нейтрофілії інфільтрації у 100% інфікованих. При цьому варіабельність ступеня запальної інфільтрації, ймовірно, викликана різницями в ступені адгезії і обсяженості *H. pylori*, причому на перший план може виступати ІЛ-8-обумовлений механізм.

Феномен хемотаксису нейтрофілів після активації ІЛ-8-цитокінового сигнального каскаду більш виражений у CagA- і VacA-позитивних штамів. Одним із ефектів нейтрофілії інфільтрації є збільшення проникності епітелію для антигенів *H. pylori*, викликаючих міграцію в власну пластинку лімфоцитів, плазматичних кліток і макрофагів [5, 17].

Важливою особливістю хеликобактерної інфекції є відсутність спонтанного знищення *H. pylori* під впливом антихеликобактерних антитіл (АТ), що, ймовірно, пояснюється «недоступністю» бактерії для АТ в шарі шлункової слизи, неможливістю виділення імуноглобуліну G (IgG) в просвіт шлунка при відносному дефіциті секреторних імуноглобулінів А (IgA), а також антигенної мимікрією *H. pylori* [3, 6, 24]. Таким чином, неефективний гуморальний імунний відповідь на *H. pylori* і його антигени замість елімінації збудителя стає одним із факторів патогенезу, формуючи різні клінічні варіанти хеликобактеріозу.

За даними електронної мікроскопії, первинною реакцією епітеліоцитів СОЖ на інфікування *H. pylori* є гіперплазія мікророслин, що перешкоджає адгезії бактерій до цитоплазматичної мембрани. В наступному бактерії з допомогою цитокінів руйнують

микроворсинки и тесно соединяются с мембраной эпителиальных клеток. Фосфолипазы *H. pylori* повреждают фосфолипидные слои клеточной оболочки эпителиоцитов, переводя мембрану в гидрофильное состояние, что снижает резистентность клеток СОЖ к воздействию соляной кислоты. Колонизация желудка *H. pylori* активирует макрофаги и нейтрофилы СОЖ. Происходит ряд химических реакций с выделением активных форм кислорода [1, 3, 5, 17]. 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 для проникновения инфекции вглубь слизистой оболочки. Присоединение местной и системной воспалительной реакции приводит к еще большему повреждению СОЖ.

Основными повреждающими факторами *H. pylori* для запуска персистирующего хронического воспаления, характерного для ХГ, являются: нарушение трансмембранного потенциала 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 (ПОЛ) [3, 7, 11, 12].

Терапию ХГ следует проводить дифференцированно в зависимости от клиники, этиопатогенетической и морфологической формы заболевания, кислотообразующей функции желудка. Основной стратегией лечения ХГ является эрадикация *H. pylori*.

Согласно рекомендациям Маастрихта IV проведение эрадикации *H. pylori* показано пациентам с ХГ (в том числе и атрофическим), что уменьшает риск развития РЖ [2, 21]. Важно отметить, что длительный прием ИПП у пациентов, инфицированных *H. pylori*, ассоциирован с развитием и прогрессированием гастрита с преимущественным поражением тела желудка с потерей специализированных желез и развитием атрофического гастрита (класс доказательности А), тогда как проведение антихеликобактерной терапии (АХБТ) способствует не только остановке, но и обратному изменению патологических изменений в СОЖ

[20]. Однако снижение эффективности существующих схем АХБТ в связи с ростом антибиотикорезистентности, развитием побочных эффектов, снижением комплаенса пациентов и экономическими затратами обуславливает необходимость пересмотра эффективности АХБТ и поиска новых, более эффективных схем терапии.

Поскольку неэффективность эрадикационной терапии может быть вызвана тремя группами факторов: со стороны *H. pylori* — резистентностью к антибактериальным средствам, переходом спиралевидных форм бактерий в кокковые, высокой бактериальной нагрузкой, вирулентностью штамма, со стороны врача — некорректным назначением эрадикационной терапии, использованием многокомпонентных схем терапии с назначением более четырех препаратов, требующих многократного приема в течение суток (что значительно снижает приверженность пациента к лечению из-за неприятного и трудновыполнимого режима приема препаратов и нередко дороговизны такой терапии), со стороны пациента — низким комплаенсом, гиперсекрецией кислоты в желудке, полиморфизмом генов *CYP2C19*, *MDR1*, ИЛ-1 $\beta$ , курением, избыточной массой тела, сахарным диабетом, особенностями изменения СОЖ у людей пожилого возраста, необходим поиск препаратов, уменьшающих влияние к минимуму этих факторов [3, 5, 16].

В Маастрихте IV в устранении недостатков АХБТ особая роль отведена препаратам коллоидного субцитрата висмута (КСВ) [2, 21]. Препараты висмута были первыми антихеликобактерными средствами, которые стали применять в 1940 г. Во второй половине XX ст. они были вытеснены более совершенными противоязвенными средствами из-за потенциальной токсичности препаратов висмута. Однако открытие *H. pylori* и ее чувствительности к солям висмута возобновило интерес к этой группе препаратов.

Механизм действия препаратов висмута на *H. pylori* хорошо изучен. Высокая растворимость в воде — это главное отличие КСВ от других солей висмута. Комбинация двух веществ в сложной соли  $\text{Bi}(\text{OH})_3(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_z$  — соль висмута и лимонной кислоты — позволяет образовывать молекулы сложной структуры разной конфигурации, что в водном растворе приводит к образованию коллоида с размерами частиц 25 Å округлой формы [1]. Именно благодаря этому эффекту реализуются бактерицидные свойства висмута в отношении *H. pylori*. КСВ разрушает бактериальную стенку, ингибирует ферменты бактерий (уреазу, каталазу, липазу, фосфолипазу), предотвращает адгезию к эпителиальным клет-

кам желудка [1, 7, 16, 23]. Кроме того, на работу КСВ не влияет величина рН. Ранее предполагали, что если значение рН в желудке будет слишком высоким, то КСВ не сможет образовать пленку на микродефектах СОЖ. Ныне доказано, что пленку коллоид образует не за счет рН, а за счет разности потенциалов и связывания с сульфогруппами белков подслизистой основы и экстрацеллюлярного матрикса. Диапазон величин рН, в пределах которого сохраняется структура КСВ, составляет от 1,5 до 7,0, что позволяет его использовать вместе с антисекреторными препаратами. Более того, КСВ не оказывает никакого влияния на желудочную секрецию.

Оригинальным представителем КСВ на фармакологическом рынке Украины является препарат «Де-Нол» — висмутовая соль лимонной кислоты, существующая в виде молекул разного размера и стереоструктуры. Преимуществом препарата является его высокая растворимость в воде (в десятки раз выше, чем у других соединений висмута) и возможность образовывать коллоидные частички, которые преципитируют в кислой среде желудка и связываются с *H. pylori*. Препарат применяют по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в сутки за 30 мин до еды и 1 капсуле на ночь или 2 капсулы за 30 мин до завтрака и ужина. Несмотря на то, что прием «Де-Нола» 2 раза в сутки является более удобным для пациентов, по наблюдениям исследователей, 4-разовый его прием оказывает более эффективное воздействие на *H. pylori*. Бактерицидные концентрации висмута в слое слизи достигаются уже после приема первой дозы «Де-Нола».

При монотерапии антихеликобактерный эффект «Де-Нола» составляет до 40%. Он отличается от такового при приеме антибиотиков и подобен действию антисептиков. Обладая высокой растворимостью в воде с образованием коллоида, «Де-Нол» эффективно проникает в желудочную слизь. В СОЖ создаются очень высокие локальные концентрации препарата. Бактерицидное действие развивается быстро путем непосредственного контакта с бактериями. «Де-Нол» легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на кокковые формы и бактерии, находящиеся внутри клеток, которые не доступны для других антибактериальных средств.

Для препаратов на основе солей висмута определены минимальные ингибирующие концентрации (МИС) — МИС<sub>90</sub>, при этом наименьшая ингибирующая концентрация — от 4 мг/л выявлена у коллоидного субцитрата висмута. Исследование МИС разных солей висмута относитель-

но 46 штаммов *H. pylori* показало, что именно *trpotassium dicitrato bismuthate* имеет наибольшую активность при небольшой концентрации препарата (МИС<sub>50</sub> — 8 мг/л) [3, 17].

Критерием антихеликобактерного действия препаратов висмута является их способность ухудшать адгезию *H. pylori* и в этом отношении они не имеют равных. Большинство препаратов проявляют антиадгезивную активность при концентрации 500 мкг/мл, в то время как КСВ оказывает практически 100% действие при концентрации, меньшей в 1000 раз [3]. Минимальная ингибирующая концентрация висмута для предотвращения роста *H. pylori* на 90% составляет от 4 до 32 нг/л для большинства используемых препаратов висмута [2, 3, 19, 22].

В экспериментальных работах на культурах клеток, к которым *H. pylori* также адгезируется (HEp-2-клетки, HeLa-клетки и клетки СОЖ человека), показано, что КСВ блокирует эту способность дозозависимо. Этот эффект наступал в короткий срок (до 30 мин) и в небактерицидных концентрациях (1 мкг/мл), тогда как H<sub>2</sub>-блокаторы и ингибиторы протонной помпы не оказывали никакого эффекта. Подобный эффект выявлен через 90 мин после приема КСВ при изучении биоптатов СОЖ: наблюдали отделение *H. pylori* от эпителиоцитов с последующим набуханием и деградацией. Подавление ряда ферментов, вырабатываемых хеликобактером, в том числе уреазы, каталазы и липазы, влияет на рост бактерий. Снижение на 85–90% сродства *H. pylori* к клеткам линии HeLa и их способности к адгезии на слизистой оболочке наблюдали при инкубации *H. pylori* с висмута субцитратом [3, 20, 22, 23].

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 [3, 4, 9, 11]. При исследовании *in vitro* наблюдается синергизм действия висмута субцитрата и антибиотиков, в частности с β-лактамами. Для висмута цитрата также характерен синергизм действия с кларитромицином. Штаммы *H. pylori*, резистентные к кларитромицину, становятся восприимчивыми при его комбинации с висмута цитратом *in vitro* [20, 22]. Препараты висмута могут оказывать антибактериальное действие в силу ряда механизмов, включая замедление синтеза клеточной стенки, торможение функции клеточных мембран, ингибирование синтеза белка и АТФ. При электронно-микроскопических исследованиях обнаружена способность висмута создавать

комплексы с бактериальной стенкой и периплазматической мембраной. Известно, что одной из важнейших характеристик *H. pylori* является ее подвижность — бактерия постоянно движется против тока желудочной слизи к поверхности эпителия благодаря наличию жгутиков. Активность жгутиков зависит от АТФазы. Доказано, что КСВ в водном растворе подавляет F<sub>0</sub>-F<sub>1</sub> АТФазы *H. pylori* [2, 3, 27].

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, 3, 8, 11]. 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 сигнальных молекул и инфламмасом) [2, 11, 26].

На сегодняшний день оправдано применение висмут-содержащих схем АХБТ в качестве первой линии терапии. Квадротерапия с применением препаратов висмута в качестве первой линии эрадикационной терапии у пациентов с атрофическим ХГ также оправдана — наличие атрофического гастрита предполагает длительное инфицирование, при котором высока вероятность наличия резистентных штаммов к традиционным схемам АХБТ [2, 3, 6].

В ряде исследований показано, что после успешной АХБТ у части пациентов сохраняется хроническое воспаление СОЖ, так называемый эксхеликобактерный гастрит. Продолжающееся повреждение эпителиальных клеток СОЖ за счет повышения активности ферментов ПОЛ требует в постэрадикационный период назначения цитопротекторной терапии.

Терапия с применением соли висмута не только позволяет улучшить эффективность АХБТ, преодолеть прогрессирующую антибиотикорезистентность, уменьшить побочные эффекты, за счет чего повышается приверженность пациента к лечению, но и положительно влияет на постэрадикационный период ХГ. Одним из важных свойств КСВ является его способность стимулировать образование простагландинов (E<sub>2</sub>) и их секрецию СОЖ. Причем этот эффект является дозозависимым, а также зависит от контакта слизистой оболочки с препаратом. Повышение синтеза простагландинов приводит к увеличению се-

креции СОЖ бикарбонатов и защитной слизи, соотношения содержания нейтральных и кислых муцинов, что отражает степень протективных свойств желудочной слизи. КСВ предохраняет компоненты защитной слизи от разрушения пепсином желудочного сока, о чем свидетельствует снижение уровня сиаловой кислоты и гликопротеинов в желудочном соке у пациентов, получавших терапию КСВ [13, 14].

Препараты висмута, имеющие выраженный антиоксидантный эффект, хорошо зарекомендовали себя в качестве эффективных цитопротекторов. В ряде работ показано, что препараты КСВ подавляют продукцию цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, усиливают местный кровоток и обеспечивают полноценный ангиогенез [3, 5, 8, 10, 19].

Современным аспектом исследований препаратов висмута является изучение их «ионной» цитопротекции — способности связывать свободные радикалы, тем самым препятствуя повреждению ДНК при воспалении. Нейтрофильные лейкоциты — новые молекулярные мишени для препаратов висмута. Свободные радикалы, разрушаясь вследствие оксидативного стресса при фагоцитозе, осуществляемом нейтрофильными лейкоцитами, запускают процесс свободнорадикального окисления, вызывая повреждение генетического аппарата клетки. Уменьшение окислительных процессов имеет важное значение для дифференциации стволовой клетки и предотвращения накопления мутаций. Нитевые разрывы ДНК — крайнее проявление свободнорадикального повреждения. Ионы висмута оказываются «ловушкой» для свободных радикалов, защищая шеечные стволовые клетки от мутаций. Они способны остановить процессы перекисного окисления и свободно-радикальные повреждения, тем самым защищая молекулы ДНК от воздействия реактивных форм кислорода [1, 17—19].

Важное значение имеет факт влияния КСВ на этапы хронизации процесса. Наиболее значимым с точки зрения 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) [8]. 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 СОЖ [1, 12, 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 [9, 10, 13, 23].

Механизмы КСВ, которые позволяют врачу выбрать адекватное обоснованное этиопатогенетическое лечение для пациентов с ХГ, ассоциированным с *H. pylori*: защитное действие в отношении СОЖ (антиоксидантный эффект, повышение синтеза простагландинов, снижение содержания провоспалительных цитокинов, улучшение микроциркуляции в СОЖ), образование защитной пленки на поверхности язвенного дефекта, уменьшение активности и продукции пепсина, улучшение ультраструктуры СОЖ, стимуляция и повышение секреции слизи и бикарбонатов, стимуляция синтеза эндогенных простагландинов, связывание и защита эпидермального фактора роста, отсутствие антисекреторной активности, и самое главное — выраженная антихеликобактерная активность.

Учитывая то, что «Де-Нол» содержит висмут — тяжелый металл, теоретически возможно возникновение побочных эффектов вследствие действия соли тяжелого металла на организм человека. Однако уникальная лечебная форма КСВ («Де-Нола») не позволяет висмуту выйти из мощной коллоидной структуры. Только при нарушении требований к приему препарата (при выраженном снижении кислотной продукции в желудке) возможно увеличение его всасывания в кишечнике. Основой безопасности использования «Де-Нола» является его низкая биодоступность, которая в 10 раз меньше, чем у неколлоидных растворимых солей висмута [8, 10]. В результате образования сульфида висмута может отмечаться потемнение языка, темная кайма на деснах, стул приобретает черный цвет, что может маскировать мелену [1, 8, 12, 18, 22, 26]. Последнее, пожалуй, является единственным недостатком препарата.

Все перечисленное выше определяет преимущества КСВ в комплексном влиянии на цитопroteкцию, позволяет препарату быть эффективным и безопасным компонентом не только АХБТ, но и терапии постэрадикационного ХГ, профилактическим средством в отношении развития и прогрессирования канцерогенеза.

## Список литературы

1. Бордин Д.С., Машарова А.А., Хомерики С.Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2012. — № 5. — С. 99—106.
2. Евдокимова А.Г. Современное лечение хеликобактер-ассоциированных состояний (в свете IV Маастрихтских соглашений 2010 г.) // Трудный пациент. — 2010. — № 13. — С. 14—24.
3. Колесникова Е.В. Как добиться оптимальной цитопroteкции слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. — 2012. — № 6 (283). — С. 70—71.
4. 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.
5. Нижевич А.А., Хасанов Р.Ш. Уреаза *Helicobacter pylori*: введение в патогенез и патобиохимию гастрита. — Электронный ресурс: [www.helicobacter.ru].
6. Скрыпник И.Н. Современная антихеликобактерная терапия: успехи и пути преодоления неудач // Здоров'я України. — 2014. — № 3 (33). — С. 21.
7. Соловьёва Г.А. Хронический гастрит, рак желудка. Как прервать эту последовательность? // Здоров'я України. — 2014. — Травень. — С. 25—29.
8. Соломенцева Т.А. Хронический гастрит с позиций канцеропревенции. Эволюция представлений // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 4 (72). — С. 135—140.
9. Наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 р. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
10. Фадеенко Г.Д. Де-нол переборює резистентність *Helicobacter pylori* до антибактеріальних препаратів // Сучасна гастроентерол. і гепатол. — 2000. — № 1. — С. 31—33.
11. Фадеенко Г.Д., Нікіфорова Я.В. Хронічний гастрит та канцеропревенція. Роль препаратів колоїдного субцитрату висмуту у профілактиці раку шлунка // Сучасна гастроентерол. — 2015. — № 5 (85). — С. 48—57.
12. Шептулин А.А., Визе-Храпунова М.А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии // РЖГТК. — 2010. — Т. 20, № 3. — С. 63—67.
13. Щербинина М.Б. Де-нол: уникальные составляющие эффективности в лечении гастроэнтерологической патологии // Здоров'я України. — 2013. — Березень. — С. 61—62.
14. Щербинина М.Б. Де-Нол: роль в антихеликобактерной терапии и разрешении постэрадикационного гастрита // Здоров'я України. — 2013. — № 13. — С. 31—33.
15. 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.
16. Andrews P.C., Busse M., Glen B.D. et al. Remarkable invitro bactericidal activity of Bismuth (III) sulfonates against *Helicobacter pylori* // Dalton Trans. — 2012. — N 41. — P. 11798—11806.
17. 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.
18. Graham D.Y., Dore P. *Helicobacter pylori* therapy demystified // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16, N 5. — P. 343—345.

19. 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.
20. Malfertheiner 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.
21. Malfertheiner 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.
22. 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.
23. Vogt K., Warrelmann M., Hahn H. The minimum inhibitory concentrations of various bismuth salts against Campylobacter pylori // Zbl. Bakt. — 1989. — Vol. 271. — P. 304—310.
24. 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.
25. Web-based consultation on the development of a global monitoring frame work and targets for the prevention and control of NCDs. — WHO, 2012.
26. XXIV International Workshop on Helicobacter and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. — Dublin, Ireland, 2011.

Г. Д. Фадеєнко, Я. В. Нікіфорова

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

## Вплив колоїдного субцитрату вісмуту на етіопатогенез хронічного гастриту: новий виток вивчення старої проблеми

Хронічний гастрит (ХГ) — одне з найпоширеніших гастроентерологічних захворювань, яке досить часто лікарями та пацієнтами розглядається як банальний і такий, що не потребує детальної діагностики та адекватного лікування, стан. Однак ХГ є предиктором і фоновим станом для виразкової хвороби та раку шлунка. Останніми роками розкрито багато аспектів етіопатогенезу ХГ, що дає підставу принципово змінити погляди на можливості лікування цього захворювання та профілактики канцерогенезу. Розглянуто основні механізми впливу препарату колоїдного субцитрату вісмуту («Де-Нол») на етапи етіопатогенезу ХГ і показано його значення як ефективного гастроцитопротектора.

**Ключові слова:** хронічний гастрит, гелікобактеріоз, терапія, препарати вісмуту.

G. D. Fadieienko, Ya. V. Nikiforova

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

## Effect of colloidal bismuth subcitrate on the etiopathogenesis of chronic gastritis: a new round of the study of an old problem

Chronic gastritis (CG) is one of the most prevalent gastrointestinal disorders, fairly often considered as banal and not requiring detailed diagnosis and adequate treatment by both doctors and patients. However, CG is a predictor and the background of peptic ulcer disease and gastric cancer (GC). Over the last years, many previously unknown aspect of the CG etiopathogenesis have been discovered. They form the basis for fundamental changes on the views on possibility of treatment of this disease and prevention of carcinogenesis. The authors considered the basic mechanisms of the effects of colloidal bismuth subcitrate (*De-Nol*) on the CG etiopathogenesis stage, and showed its role as an effective gastrocytoprotector.

**Key words:** chronic gastritis, helicobacteriosis, therapy, bismuth preparations. □

### Контактна інформація

Нікіфорова Яна Василівна, мол. наук. співр. відділу захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту 61039, м. Харків, просп. Любові Малої (Постишева), 2а. E-mail: dr.jana@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 19 жовтня 2015 р.