



СТЕПАНОВ Ю.М., МОСІЙЧУК Л.М.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

## РОЛЬ ВІСМУТУ В ЛІКУВАННІ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ (огляд літератури та власні дослідження)

**Резюме.** У статті подана історія створення колоїдного субцитрату вісмуту та розглянуті основні механізми його дії на слизову оболонку шлунка, як цитопротективної, так і антихелікобактерної. Викладені сучасні дані світових досліджень щодо застосування субцитрату вісмуту як компонента антибактеріальної терапії з метою підвищення ефективності ерадикації, особливо в умовах розвитку резистентності до базових препаратів. Наведені результати власних досліджень, що присвячені вивченню динаміки змін структурної перебудови слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний атрофічний гастрит протягом 3 років після проведення ерадикації *H. pylori*. Застосування терапії першої лінії з додаванням препарату Де-Нол дозволило досягти ерадикації в 94,3 % обстежених та позитивних мікроструктурних змін слизової оболонки шлунка.  
**Ключові слова:** субцитрат вісмуту, ерадикація *Helicobacter pylori*, хронічний атрофічний гастрит.

### Вступ

В арсеналі гастроентерологічних препаратів немає засобу, який би мав довшу історію, ніж вісмут, й настільки ж унікальні властивості.

Перші відомості про вісмут зустрічаються ще в XV столітті, але довгий час його вважали різновидом олова або свинцю. Власне як «вісмут» елемент був уведений у хімічну номенклатуру тільки в 1819 році шведським хіміком Й. Берцеліусом, після того як німецький вчений І. Потт установив його хімічну індивідуальність [1, 2].

Вісмут (Vi) — досить рідкісний елемент, він належить до категорії тяжких металів, але найменш токсичний з них. У зв'язку з вкрай складним всмоктуванням сполук вісмуту [2] професійні отруєння при роботі з ним практично не зустрічаються, канцерогенність цього металу також не встановлена. Нетоксичність сполук вісмуту пояснюється переважно їх нерозчинністю у водних розчинах і біологічних рідинах, а також у край низькою біодоступністю. Опубліковані цікаві дані, що більшість сполук вісмуту є навіть менш токсичними, ніж хлорид натрію [3].

Давно було помічено, що вісмут є елементом, який, подібно до срібла, має антимікробні властивості. У працях багатьох медиків XV–XVII століття, у тому числі й таких відомих, як Парацельс і Валентин, згадуються вісмут та його сполуки як незаражуючий, в'яжучий та антисептичний засіб. Його активно використовували в косметології, а також для лікування шкірних захворювань, кишкових інфекцій і для специфічної терапії сифілісу [4].

Фізіологічна роль вісмуту в організмі людини на сьогодні не визначена. Його надходження в організм з водою, повітрям або їжею мізерне (сумарно від 5

Адреса для листування з авторами:

Мосійчук Л.М.  
49074, м. Дніпро, пр. Газети «Правда», 96,  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»  
E-mail: gastrodnepr@i.ua

© Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., 2016  
© «Гастроентерологія», 2016  
© Заславський О.Ю., 2016



Рисунок 1 — Основні ланцюги механізму дії субцитрату колоїдного

до 20 мкг/добу), при цьому всмоктування в шлунково-кишковому тракті не перевищує 5 %. Між органами й тканинами вісмут розподіляється відносно рівномірно. Деяке накопичення речовини спостерігали в печінці, нирках (до 1 мкг/г), селезінці та кістках. Виявляється вісмут і в головному мозку. За транспортування вісмуту до різних органів в організмі відповідальні лейкоцити [2].

Оптимізація застосування вісмуту як лікувального засобу стала можливою після розробки відповідних форм, зокрема солей, що дозволило ефективно здійснювати транспорт даного іона до безпосереднього місця його дії. З плином часу значення солей вісмуту в медицині зростає. На основі галату, тартрату, карбонату, трибромфенолату, субцитрату й субсаліцилату вісмуту розроблено безліч ліків. Пошук нових оптимізованих трансмітерів вісмуту триває, про що свідчить недавня розробка й застосування вісмут-тіолової композиції як більш ефективного антибактеріального агента порівняно з іншими його солями [5].

Найбільш широке застосування на сьогодні сполуки вісмуту знайшли в гастроентерології, а найбільш часто використовуваними серед них є вісмут субсаліцилат і колоїдний субцитрат [6, 7].

Саме субцитрат колоїдний — препарат Де-Нол — становить найбільший інтерес з точки зору фармакологічних властивостей і клінічного застосування. Пік цих досліджень припадає на 80–90-ті роки минулого століття, між тим і сьогодні з'являється чимало робіт, що висвітлюють нові аспекти й цікаві можливості використання препарату.

Численні наукові розробки, експериментальні та клінічні, показали, що Де-Нол має широкий спектр механізмів дії, які умовно можна розподілити на дві групи: перша — цитопротекція; друга — антихелікобактерна дія. Схематично основні ланцюги механізму дії субцитрату колоїдного подані на рис. 1.

### Взаємодія зі слизовою оболонкою шлунка

Доведено, що при потраплянні субцитрату колоїдного у шлунок він розподіляється по слизовій оболонці (СО) нерівномірно: більша частина концентрується в ділянці дефекту (дна виразки або ерозії), а решта розподіляється по неушкодженій слизовій [8]. У ділянці пошкодженої СО преципітати мають значно більші розміри й формують своєрідну полімерну плівку, що забезпечує захист слизової від ушкоджуючої дії пептичного фактора [9]. Вважається, що завдяки негативному заряду мікропреципітати вісмуту активно осідають на уражених ділянках слизової, які через велику кількість білків мають позитивний заряд. Утворені мікропреципітати можуть проникати в мікрворсинки й шляхом ендцитозу потрапляти в клітини епітелію [10].

Водночас під впливом субцитрату колоїдного відбувається перерозподіл продукції муцинів — знижується рівень кислих муцинів в ушкоджені епітелії при одночасному підвищенні кількості нейтральних муцинів [11].

### Збільшення продукції простагландинів і бікарбонату

У реалізації гастропротективної дії цей компонент механізму дії субцитрату колоїдного розглядається як основний, і саме він сприяє прискоренню загоєння ерозивних

та виразкових уражень. Дозозалежне збільшення продукції простагландину E2 було показано в експериментальних та клінічних дослідженнях [12, 13]. Так, у хворих із виразковим дефектом СО шлунка після трьох тижнів терапії субцитратом колоїдним концентрація простагландину E2 у слизовій антрального відділу шлунка збільшувалася на 54 %, а в слизовій дванадцятипалій кишки — на 47 % [13].

Одночасно з секрецією простагландинів зростає й простагландинзалежна продукція бікарбонату, що збільшує буферну ємність слизу [14, 15]. Слід пам'ятати, що цей ефект значно знижується під впливом нестероїдних протизапальних засобів.

### Зменшення активності пепсину

Антипепсинова активність субцитрату колоїдного була доведена дослідженнями *in vitro* N.B. Roberts зі співавт. у кінці минулого століття. За їх даними, у концентрації 25 і 50 г/л субцитрат колоїдний (після преінкубації зі шлунковим соком при рН 4) пригнічував протеолітичну активність пепсину (при рН 2) на 29 і 39 % відповідно [16]. J.H. Vagon із співавт. підтвердив це в клінічному дослідженні, встановивши, що в пацієнтів із виразкою дванадцятипалій кишки субцитрат колоїдний (120 мг 4 рази/день) зменшував як базальну, так і стимульовану продукцію пепсину більше ніж на 30 % [17]. Передбачається, що ці ефекти опосередковані як безпосередньо інактивацією пепсину внаслідок утворення комплексів з вісмутом, так і зниженням активності головних клітин [18].

### Зв'язування жовчних кислот

Властивість субцитрату колоїдного зв'язувати жовчні кислоти була описана після досліджень *in vitro*. Зокрема, було доведено, що при рН 2 субцитрат колоїдний зв'язує різні жовчні кислоти, особливо глікохенодеоксихолеву (до 50 %), різко втрачаючи цю активність при рН 4 [19]. На жаль, дотепер цей феномен не отримав клінічного підтвердження.

### Вплив на ультраструктуру слизової оболонки шлунка

D. Hall із співавт. (1986) висловив припущення, що поряд з класично описаними фармакологічними ефектами вісмуту, завдяки яким забезпечується захист і відновлення слизової, прискорення репарації епітелію в зоні виразкового дефекту, субцитрат колоїдний запобігає гідролітичному руйнуванню епідермального фактора росту [12]. У дослідженні M.G. Moshal і співавт. (1979) у хворих із виразкою дванадцятипалій кишки застосування субцитрату колоїдного протягом шести тижнів призвело до епітелізації дефекту з формуванням нормального епітелію без зміни структури мікрворсинок [20]. Поряд з цим обговорюється здатність вісмуту стимулювати мембранний  $\text{Ca}^{2+}$ -чутливий рецептор (CaSR), що активується в нормі позаклітинним  $\text{Ca}^{2+}$  і забезпечує підвищення внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$ , MAP-кіназної активності і в кінцевому підсумку проліферації епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка [21].

В експериментальних дослідженнях на мишах показана здатність іонів Ві за рахунок антагонізму з іона-

ми Fe пригнічувати активність гастрину і, отже, можливість зниження надлишкової гастрит-обумовленої проліферації клітин [22].

### Антихелікобактерна активність

Бактерицидна дія субцитрату колоїдного має дуже важливе значення, і саме цей феномен активно вивчається останніми роками й використовується в клінічній практиці. Відомо, що під дією іонів вісмуту *H.pylori* втрачає здатність до адгезії, знижується рухливість мікроорганізму, відбувається вакуолізація й фрагментація клітинної стінки, пригнічення ферментної системи бактерії, таким чином досягається бактерицидний ефект, що стосується як вегетативних, так і кокових форм мікроорганізмів [23]. Цей ефект при монотерапії субцитратом колоїдним, хоча й незначний (за даними різних авторів, перебуває в межах 14–40 %), різко потенціюється при одночасному призначенні з антибіотиками і, що важливо, не призводить до розвитку резистентності.

Вісмут, що проникає в *H.pylori*, локалізується в основному в ділянці клітинної стінки бактерії. Він активно взаємодіє з нуклеотидами й амінокислотами, пептидами й білками *H.pylori*. Молекулярні механізми антихелікобактерної дії сполук вісмуту вивчені достатньо повно, і вже не підлягає сумніву той факт, що основними мішенями в мікроорганізмі є білкові молекули (у тому числі ферменти). Експресія приблизно восьми білків піддається різнонаправленій регуляції під впливом іонів вісмуту [24].

Основні молекулярні механізми антихелікобактерної дії препаратів вісмуту, що сформулювали J.R. Lambert і P. Midolo у 1997 році [25], а згодом доповнили інші дослідники [26], полягають у наступному:

- 1) блокада адгезії *H.pylori* до поверхні епітеліальних клітин;
- 2) пригнічення різних ферментів, що продукуються *H.pylori* (уреаза, каталаза, ліпаза/фосфоліпаза, алкілгідропероксидредуктаза тощо);
- 3) пряма взаємодія з білками теплового шоку (HspA, HspB), порушення структури й функції інших білків;
- 4) порушення синтезу АТФ;
- 5) порушення синтезу, структури й функції клітинної стінки та функції мембрани;
- 6) індукція вільнорадикальних процесів.

Одним з механізмів антибактеріальної дії іонів вісмуту є їх взаємодія з комплексом клітинної стінки/глікокаліксу, що має місце в деяких мікроорганізмів (у тому числі *H.pylori*), з витісненням двовалентних катіонів  $\text{Mg}^{2+}$  і  $\text{Ca}^{2+}$ , необхідних для побудови полісахаридних ланцюжків. При цьому відбувається локальне послаблення ділянок глікокаліксу, що веде до порушення функціонування мікроорганізму й може активувати автолітичні процеси, які призводять до його загибелі [23].

Предбачається, що потрапляння вісмуту в *H.pylori* опосередковується через залізотранспортні шляхи, а проникнувши, він взаємодіє з ділянками зв'язування Zn (II), Ni (II) і Fe (III) білків і ферментів, порушуючи їх функцію (рис. 2) [27].

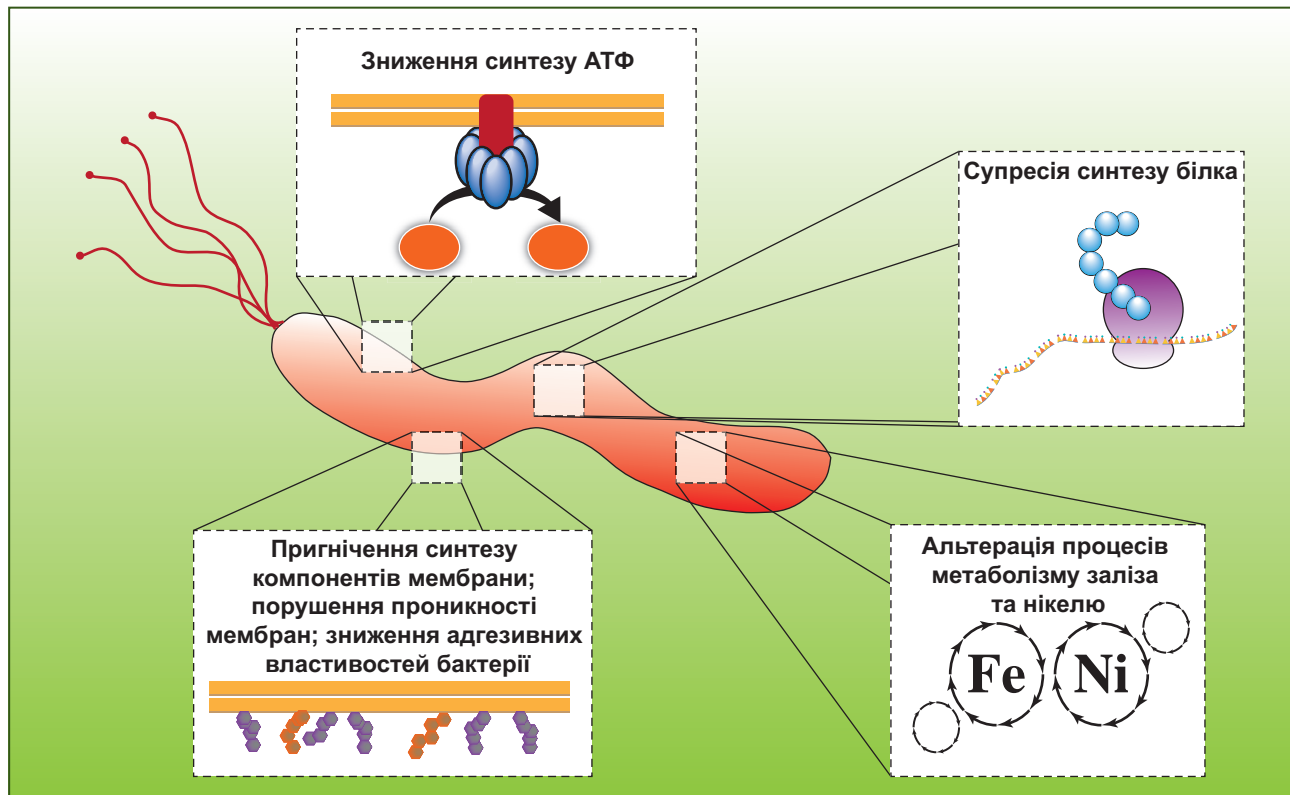


Рисунок 2 – Механізм антихелікобактерної дії субцитрату вісмуту (модифікація за І.В. Маєвим, 2014)

Препарати вісмуту, проникаючи в *H. pylori*, здатні індукувати потужний окислювальний стрес у мікроорганізмі, що призводить до гальмування діяльності багатьох ферментів у цілому [24].

Доведеним фактом у розвитку антихелікобактерного ефекту субцитрату колоїдного є інгібування таких важливих для мікроорганізму ферментів, як протеаза й уреаза. У мінімальній концентрації субцитрат колоїдний пригнічує загальну протеазну активність мікроорганізму приблизно на 87 % [24].

Як ще одна ферментна мішень препаратів вісмуту розглядається алкогольдегідрогеназа, що бере участь у продукції ацетальдегіду, який секретується мікроорганізмом і порушує локальні захисні фактори слизової, пригнічуючи секрецію білка [28].

З огляду на вищенаведені унікальні властивості субцитрату колоїдного не дивно, що він широко застосовується в клінічній практиці для лікування гастродуоденальних захворювань, перш за все ерозивно-виразкових уражень різної етіології, та ерадикаційної терапії. Спираючись на численні дослідження, проведені в різних регіонах світу, можна стверджувати, що включення субцитрату колоїдного до схем ерадикаційної терапії на сьогодні є дієвим засобом підвищення ерадикації, особливо у випадках високого ризику резистентності до кларитроміцину. Так, у контексті антибіотикорезистентності в останні роки опубліковано чимало цікавих робіт, що продемонстрували потенційне подолання резистентності *H. pylori* до кларитроміцину шляхом включення в лікувальні схеми субцитрату колоїдного, що наведено в табл. 1.

### Власний досвід застосування препарату Де-Нол

У клініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» нами було проведено дослідження, присвячене вивченню ефективності чотирикомпонентної ерадикаційної терапії в динаміці у хворих з хронічним атрофічним гастритом, який розглядався нами в контексті передракового захворювання. Як відомо, первинна та вторинна профілактика раку шлунка починається з формування груп ризику і визначення тактики ведення цих пацієнтів. Сьогодні є абсолютно незаперечним той факт, що для хворих із морфологічно підтвердженими змінами слизової оболонки шлунка у вигляді атрофії, метаплазії й дисплазії найбільш ефективним заходом профілактики є проведення ерадикаційної терапії *H. pylori*.

Особливий інтерес у науковців викликає можливість досягнення регресу атрофії різного ступеня градації в результаті успішної ерадикації. Протягом тривалого часу атрофію вважали необоротним етапом розвитку хронічного гастриту, а найбільше, на що можна було сподіватися, це гальмування прогресування процесу. Між тим останніми роками з'явилися повідомлення про те, що ерадикація *H. pylori* при атрофічному гастриті сприяє відновленню морфологічного та функціонального стану слизової оболонки шлунка [41]. Однак при цьому рекомендують розрізняти заміну втрачених залоз і регенерацію спеціалізованих клітин в інтактних залозах, що може обумовити регенерацію паріє-



тальних і головних клітин до повного відновлення їх функції [42].

Проте не завжди усунення інфекційного фактора може загальмувати прогресування структурних змін, особливо на рівні вираженої метаплазії та дисплазії, та запобігти розвитку аденокарциноми. Зокрема, L. Vannella із співавт. висловлюють думку, що в разі поєднання атрофії та кишкової метаплазії можливість їх оборотного розвитку обмежена [43].

**Мета дослідження** — визначити динаміку морфологічних показників атрофічного гастриту протягом 3 років після ерадикації *H.pylori* за допомогою чотирикомпонентної схеми.

## Матеріали та методи

У дослідження були включені 53 пацієнти (30 жінок та 23 чоловіки) з атрофічним гастритом, асоційованим з *H.pylori*, віком від 30 до 64 років (середній вік —  $(54,31 \pm 4,56)$  року). Діагноз верифікували за допомогою ендоскопічного та морфологічного досліджень.

Наявність *H.pylori*-інфекції визначали за допомогою швидкого уреазного тесту та цитології мазків-відбитків. Для класифікації хронічного гастриту застосовували систему OLGА, що дозволяє провести оцінку гістологічних ознак вираженості запалення та атрофії в антральному відділі й тілі шлунка з визначенням інтегральних показників — ступеня та стадії хронічного гастриту. Така система дає змогу отримати повну характеристику гастриту та оцінити динаміку його змін [44].

Для лікування в усіх хворих застосовували чотирикомпонентну антихелікобактерну терапію: інгібітори протонної помпи (ІПП) (40 мг/добу) + амоксицилін (2000 мг/добу) + кларитроміцин (1000 мг/добу) та вісмуту субцитрат колоїдний (Де-Нол) (240 мг двічі на добу). Тривалість лікування становила 10 днів.

Динаміку ендоскопічних та морфологічних показників досліджували один раз на рік протягом 3 років.

## Результати та обговорення

Контроль ерадикації здійснювали через 4–6 тижнів після завершення антихелікобактерної терапії. Позитивного ефекту було досягнуто у 50 (94,3 %) пацієнтів. У решти хворих була застосована терапія другої лінії або послідовна терапія, що в кінцевому підсумку дало змогу досягти ерадикації *H.pylori* у всіх пацієнтів.

Аналіз морфологічних показників через 1 рік від початку спостереження засвідчив виражене зменшення ознак запалення — лімфоплазмозитарної та нейтрофільної інфільтрації — у 34 (64,2 %) та 40 (75,5 %) хворих відповідно. Регрес атрофії СО шлунка зареєстровано в 6 (11,3 %) обстежених пацієнтів, а прогресування — у 2 (3,8 %) (рис. 3). У 5 (9,4 %) хворих, у яких атрофічні зміни виявлялися лише в антрумі, що оцінювалося як I стадія атрофії, через рік після проведення ерадикації вони не виявлені взагалі.

Неповна кишкова метаплазія була діагностована в 38 (71,7 %) пацієнтів. Морфологічне дослідження через 1 рік свідчило, що регрес ознак метаплазії мав

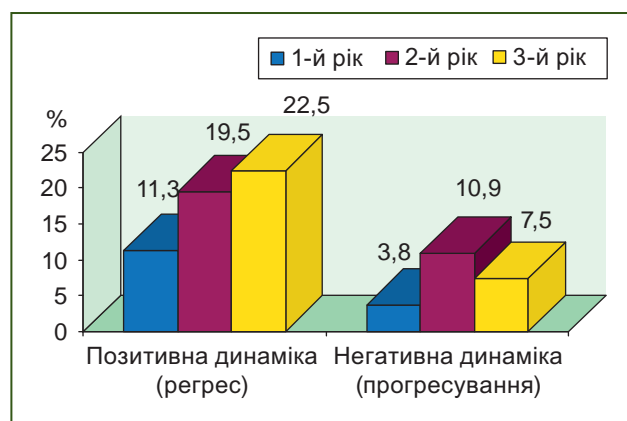
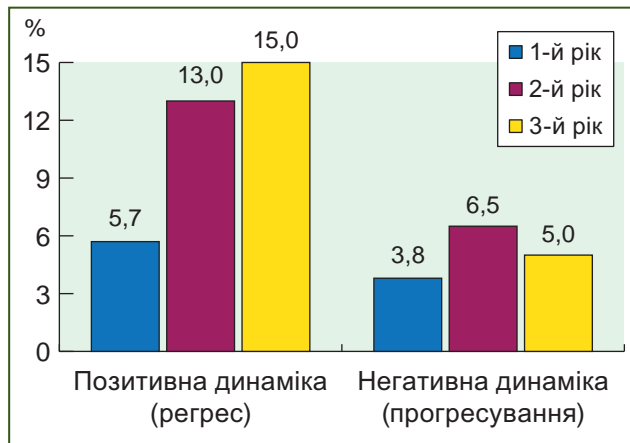


Рисунок 3 — Динаміка атрофічних змін слизової оболонки шлунка за 3 роки спостереження

Таблиця 1 — Дані світових досліджень щодо ефективності ерадикаційних схем із субцитратом колоїдним

Країна	Автори	Рік публікації	Ефективність ерадикації, %
Італія	A.F. Ciccaglione та співавт. [29]	2015	90
Туреччина	H. Alkim та співавт. [30]	2016	До 90
	C. Dolapcioglu та співавт. [31]	2016	> 90
	B. Ergiil та співавт. [32]	2013	90,7
Боснія	A. Kefeli та співавт. [33]	2016	> 90
Королівство Бутан	R.K. Vilaichone та співавт. [34]	2015	82,5
Таїланд	H. Prapitpaiboon та співавт. [35]	2015	96,6
Китай	Q. Sun та співавт. [36]	2010	93
	P. Malferttheiner [37]	2010	93,7
Україна	Г.Д. Фадеєнко та співавт. [38]	2014	93,3
	А.Е. Дорофеев та співавт. [39]	2016	92,6
	І.Г. Палій та співавт. [40]	2014	92,5



**Рисунок 4 — Динаміка неповної кишкової метаплазії слизової оболонки шлунка за 3 роки спостереження**

місце в 3 (5,7 %) пацієнтів, причому це спостерігалося лише у хворих з I та II стадією процесу, а прогресування виявлено у 2 (3,8 %) пацієнтів (рис. 4).

Дисплазію шлункового епітелію мали 12 (22,6 %) обстежених. На жаль, незважаючи на ефективну ерадикацію та позитивну динаміку клінічних показників, протягом першого року спостереження у 2 (3,8 %) пацієнтів діагностовано рак *in situ*. В інших обстежених динаміка диспластичних змін, як позитивна, так і негативна, була відсутня.

Через 2 роки під наглядом залишилися 46 пацієнтів. При обстеженні в більшості хворих (86,9 %) морфологічні ознаки запалення були відсутні або виражені мінімально. Регрес атрофічних змін та неповної кишкової метаплазії зафіксовано в 9 (19,5 %) та 6 (13,0 %) хворих відповідно, а прогресування цих процесів — у 5 (10,9 %) та 3 (6,5 %) пацієнтів відповідно. В інших обстежених змін не виявлено. Дисплазія шлункового епітелію залишалася без будь-якої динаміки.

Через 3 роки спостереження проведено в 40 осіб. Мінімальні морфологічні ознаки запалення зафіксовано лише в 4 (10,0 %) пацієнтів. Позитивна динаміка атрофічних змін була в 9 (22,5 %) пацієнтів, неповної кишкової метаплазії — у 6 (15,0 %). Прогресування атрофії та кишкової метаплазії виявлене в 3 (7,5 %) та 6 (5,0 %) обстежених відповідно. Ознаки дисплазії не прогресували. Випадків рецидиву або реінфікування *H.pylori* у жодного хворого не зафіксовано. Раку шлунка (крім 2 випадків у 1-й рік спостереження) виявлено не було.

Отже, враховуючи світовий досвід та результати наших досліджень щодо використання Де-Нолу як компонента антихелікобактерної терапії, можна стверджувати, що даний препарат є безпечним засобом з доведеною ефективністю та заслуговує на широке використання в клінічній практиці.

Усунення інфекційного фактора як основного етіологічного чинника (шляхом застосування чотириконтинентної терапії з Де-Нолом) сприяло

позитивній динаміці запальних та перебудовних змін у слизовій оболонці шлунка. Динамічне спостереження протягом 3 років показало, що з часом кількість пацієнтів з позитивною динамікою структурних змін у слизовій шлунка поступово збільшується. Проте повністю загальмувати прогресування патологічного процесу не вдалося. Близько 10 % хворих мали негативну динаміку перебудовних змін слизової шлунка, що потребує ретельного спостереження та спонукає до пошуку нових ефективних лікувальних засобів.

## Список літератури

1. Глинка Н.Л. *Общая химия* / Н.Л. Глинка. — М., 2004. — 702 с.
2. Yang N. *Biological chemistry of antimony and bismuth* / N. Yang, H. Sun // *Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth*. — Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. — 400 p.
3. Salvador J.A. *Bismuth compounds in medicinal chemistry* / J.A. Salvador, S.A. Figueiredo, R.M. Pinto, S.M. Silvestre // *Future Med. Chem.* — 2012. — Vol. 4, № 11. — P. 1495-1523.
4. Kuever R.A. *Bismuth compounds* / R.A. Kuever, L.M. Wheeler. *United States Patent US2414650*. Publication Date: January 21, 1947. Application Number: US48796443A.
5. *Bismuth-thiols as antiseptics for epithelial tissues, acute and chronic wounds, bacterial biofilms and other indications*. *United States Patent US8389021*. Publication Date: 03.05.2013.
6. Lee S.P. *A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate; diffusion barrier to hydrochloric acid* / S.P. Lee // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17, Suppl. 80. — P. 17-21.
7. Turner N.C. *The influence of native porcine gastric mucus gel on hydrogen ion diffusion: the effect of potentially ulcerogenic agents* / N.C. Turner, G.P. Martin, C. Marriott // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 37, № 11. — P. 776-780.
8. Soutar R.L. *Interaction of tripotassium dicitrato bismuthate with macrophages in the rat and in vitro* / R.L. Soutar, S.B. Coghill // *Gastroenterology*. — 1986. — Vol. 91, № 1. — P. 84-93.
9. Mendis A.H.W. *Helicobacter pylori and bismuth* / A.H.W. Mendis, B.J. Marshall // *Biological chemistry of arsenic, antimony and bismuth*. — Singapore: John Wiley & Sons Ltd., 2011. — 400 p.
10. Coghill S.B. *The ultrastructural localisation of De-Nol (colloidal tripotassium dicitrato-bismuthate — TDB) in the upper gastrointestinal tract of man and rodents following oral and instrumental administration* / S.B. Coghill, D. Hopwood, S. McPherson, S. Hislop // *J. Pathol.* — 1983. — Vol. 139, № 2. — P. 105-114.
11. Hollanders D. *Mucus secretion in gastric ulcer patients treated with tripotassium dicitrato bismuthate (De-Nol)* / D. Hollanders, S.M. Morrissey, J. Mehta // *Br. J. Clin. Pract.* — 1983. — Vol. 37, № 3. — P. 112-114.
12. Hall D.W.R. *Protective properties of colloidal bismuth subcitrate on the gastric mucosa* / D.W.R. Hall, W.E. van de Hoven // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 21, Suppl. 122. — P. 11-13.
13. *Effects of colloidal bismuth subcitrate and aluminum hydroxide on gastric and duodenal levels of prostaglandin E2* / R. Estela, A. Feller, C. Backhouse [et al.] // *Rev. Med. Chil.* — 1984. — Vol. 112, № 10. — P. 975-981.
14. *De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism* / S.J. Konturek,

- J. Bilski, N. Kwiecien [et al.] // *Gut*. — 1987. — Vol. 28, № 12. — P. 1557-1563.
15. Crampton J.R. Effect of certain ulcer-healing agents on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion / J.R. Crampton, L.C. Gibbons, W.D. Rees // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 21, Suppl. 125. — P. 113-118.
16. Roberts N.B. Effect of cyclo-alkyl lactamimides upon amylase, lipase, trypsin and chymotrypsin / N.B. Roberts, W.H. Taylor, C. Westcott // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 34, № 6. — P. 397-400.
17. Acid, pepsin, and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) / J.H. Baron, J. Barr, J. Batten [et al.] // *Gut*. — 1986. — Vol. 27, № 5. — P. 486-490.
18. Pharmacological properties of colloidal bismuth subcitrate (CBS, De-Nol) / J. Wieriks, W. Hespe, K.D. Jaitly [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17, Suppl. 80. — P. 11-16.
19. Stiel D. Uptake and subcellular localisation of bismuth in the gastrointestinal mucosa of rats after short term administration of colloidal bismuth subcitrate / D. Stiel, D.J. Murray, T.J. Peters // *Gut*. — 1985. — Vol. 26, № 4. — P. 364-368.
20. Does the duodenal cell ever return to normal? A comparison between treatment with cimetidine and denol / M.G. Moshal, M.A. Gregory, C. Pillay, J.M. Spitaels // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 14, Suppl. 54. — P. 48-51.
21. Bismuth subsalicylate increases intracellular Ca<sup>2+</sup>, MAP-kinase activity, and cell proliferation in normal human gastric mucous epithelial cells / J. Gilster, K. Bacon, K. Marlink [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2004. — Vol. 49, № 3. — P. 370-378.
22. Bismuth ions inhibit the biological activity of non-amidated gastrins in vivo / S. Kovac, S.W. Loh, S. Lachal [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 83, № 4. — P. 524-530.
23. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of *Helicobacter pylori*: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts / C.W. Stratton, R.R. Warner, P.E. Cou-dron, N.A. Lilly // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43, № 5. — P. 659-666.
24. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in *Helicobacter pylori* / R.G. Ge, X. Sun, Q. Gu [et al.] // *J. Biol. Inorg. Chem.* — 2007. — Vol. 12, № 6. — P. 831-842.
25. Lambert J.R. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection / J.R. Lambert, P. Midolo // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 27-33.
26. Ge R.G. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallodrugs / R.G. Ge, H.Z. Sun // *Acc. Chem. Res.* — 2007. — Vol. 40, № 4. — P. 267-274.
27. Xia W. Functional disruption of HypB, a GTPase of *Helicobacter pylori*, by bismuth / W. Xia, H. Li, H. Sun // *Chem. Commun. (Camb.)*. — 2014. — Vol. 50, № 13. — P. 1611-1614.
28. Inhibition of alcohol dehydrogenase by bismuth / L. Jin, K.Y. Szeto, L. Zhang [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* — 2004. — Vol. 98, № 8. — P. 1331-1337.
29. A triple and quadruple therapy with doxycycline and bismuth for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: a pilot study / A.F. Ciccaglione, L. Cellini, L. Grossi [et al.] // *Helicobacter*. — 2015. — № 20(5). — P. 390-396.
30. Role of bismuth in the eradication of *Helicobacter pylori* / H. Alkim, A.R. Koksall, S. Boga [et al.] // *Am. J. Ther.* — 2016. [Epub ahead of print]
31. First-line bismuth-containing five-day concomitant quintuple therapy for *Helicobacter pylori* eradication / C. Dolapcioglu, M. Sayiner, E.E. Akkus [et al.] // *Helicobacter*. — 2016. — № 21(2). — P. 100-105.
32. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study / B. Ergil, Z. Dogan, M. Sarikaya, L. Filik // *Helicobacter*. — 2013. — № 18(6). — P. 454-458.
33. Comparison of three different regimens against *Helicobacter pylori* as a first-line treatment: A randomized clinical trial / A. Ke-feli, S. Basyigit, A.O. Yeniova [et al.] // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* — 2016. — Vol. 16(1). — P. 52-57.
34. Seven-day bismuth-based quadruple therapy as an initial treatment for *Helicobacter pylori* infection in a high metronidazole resistant area / R.K. Vilaichone, H. Prapitpaiboon, P. Gamnarai [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2015. — Vol. 16(14). — P. 6089-6092.
35. Prapitpaiboon H. High efficacy of levofloxacin-dexlan-soprazole-based quadruple therapy as a first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in Thailand / H. Prapitpaiboon, V. Mahachai, R.K. Vilaichone // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2015. — Vol. 16(10). — P. 4353-4356.
36. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication / Sun Q., Liang X., Zheng Q. [et al.] // *Helicobacter*. — 2010. — Vol. 15(3). — P. 233-238.
37. Malfetheriner P. Infection: bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication / P. Malfetheriner // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7(10). — P. 538-539.
38. Фадеенко Г.Д. Место висмута субцитрата в комплексной терапии пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія*. — 2015. — № 1. — С. 37-43.
39. Дорофеев А.Э. Коллоидный субцитрат висмута в лечении хеликобактерной инфекции / А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко, А.В. Сибилев // *Гастроентерологія*. — 2016. — № 1(59). — С. 26-29.
40. Палій І.Г. До питання ефективності ерадикаційної терапії з використанням три- та чотирикомпонентних схем: місце препаратів висмуту / І.Г. Палій, С.В. Заїка, А.П. Піддубецька // *Сучасна гастроентерологія*. — 2014. — № 2. — С. 77-84.
41. Атрофический гастрит как предракое состояние желудка: новый взгляд на старую проблему / Е.А. Коган, В.П. Тюрин, В.Д. Креймер [и др.] // *Клин. мед.* — 2011. — № 1. — С. 34-37.
42. Бабак О.Я. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка при хроническом атрофическом гастрите после проведения антихеликобактерной терапии / Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. // *Сучасна гастроентерологія*. — 2007. — № 6(38). — С. 36-39.
43. Regression of atrophy in patients with atrophic body gastritis following *Helicobacter pylori* treatment / L. Vannella, E. Lahner, C. Bordi [et al.] // *Gut*. — 2009. — Vol. 58 (Suppl. 2). — P. 72.
44. Атрофічний гастрит: оптимізація діагностики, класифікації та прогнозування: Метод. рекомендації / Ю.М. Степанов, М.Ю. Зак, Л.М. Мосійчук, Ю.А. Гайдар. — К., 2012. — 32 с.

Отримано 03.06.16 ■

Степанов Ю.М., Мосийчук Л.Н.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

### РОЛЬ ВИСМУТА В ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ (обзор литературы и собственные данные)

**Резюме.** В статье представлена история создания коллоидного субцитрата висмута и рассмотрены основные механизмы его действия на слизистую оболочку желудка, как цитопротективного, так и антихеликобактерного. Изложены современные данные мировых исследований по применению субцитрата висмута как компонента антибактериальной терапии с целью повышения эффективности эрадикации, особенно в условиях развития резистентности к базовым препаратам. Представлены результаты собственных исследований,

посвященных изучению динамики изменения структурной перестройки слизистой желудка у больных хроническим атрофическим гастритом в течение 3 лет после проведения эрадикации *H.pylori*. Применение терапии первой линии с добавлением препарата Де-Нол позволило достичь эрадикации у 94,3 % обследованных и положительных микроструктурных изменений слизистой оболочки желудка.

**Ключевые слова:** субцитрат висмута, эрадикация *Helicobacter pylori*, хронический атрофический гастрит.

---

Stepanov Yu.M., Mosiichuk L.M.

State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipro, Ukraine

### THE ROLE OF BISMUTH IN THE TREATMENT OF GASTRODUODENAL PATHOLOGY (Literature Review and Own Researches)

**Summary.** The article presents the history of colloidal bismuth subcitrate and considers the basic mechanisms of its effects on the gastric mucosa, both cytoprotective and anti-helicobacter. The recent data of the worldwide researches are given on the use of the bismuth subcitrate as a component of antibacterial therapy in order to improve the effectiveness of the eradication, especially under the resistance to the basic drugs. The results of own researches are also shown, they

are dedicated to the dynamics of structural adjustment of the gastric mucosa in patients with chronic atrophic gastritis for 3 years after the eradication of *H.pylori*. The use of first-line therapy with the addition of the drug De-Nol allowed to achieve eradication in 94.3 % of patients and positive microstructural changes of the gastric mucosa.

**Key words:** bismuth subcitrate, eradication of *Helicobacter pylori*, chronic atrophic gastritis.