

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТА ВИСМУТА ПРИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В. Цуканов, доктор медицинских наук, профессор,
Э. Каспаров, доктор медицинских наук, профессор,
А. Васютин, кандидат медицинских наук,
Ю. Тонких, кандидат медицинских наук
Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера, Красноярск
E-mail: gastro@impn.ru

Изучены возможности применения препарата висмута для эрадикации Helicobacter pylori в 4-компонентных схемах, с целью заживления язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки, терапии функциональной диспепсии, защиты эпителия от прогрессирования гастрита и лечения синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи.

Ключевые слова: гастроэнтерология, висмут, *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника.

Соли висмута используются в медицине более 300 лет. Первоначально они применялись при заболеваниях кожи и сифилиса.

В 1786 г. L. Odier сообщил об использовании висмута субнитрата для лечения диспепсии [1]. В дальнейшем субсалицилат висмута с успехом использовался при диарее [2]. После синтеза в 1970 г. коллоидного субцитрата висмута (ВТД) этот препарат стал активно применяться в терапии язвенной болезни и в последующем — при инфекции *Helicobacter pylori* (*Hp*) [3].

ВОЗДЕЙСТВИЕ ВИСМУТА НА *HP*

Возможность ВТД ингибировать рост *Hp in vitro* описана J. Lambert в 1985 г. [4]. В одной из первых работ сообщалось, что уровень эрадикации *Hp* при монотерапии висмутом колеблется от 20 до 30% [5]. Действие висмута на *Hp* может включать ингибирование функции клеточной мембраны, синтеза протеинов, а также аденозинтрифосфата (АТФ) [6].

Механизм бактерицидной активности висмута в отношении *Hp* исследован с помощью электронной микроскопии. После воздействия солей висмута бактерии *Hp* изменяли форму с проявлениями блеббинга клеточной стенки, в их цитоплазме обнаруживались электронно-плотные, иногда кристаллические агрегаты. Механизмом антихеликобактерной активности солей висмута, как показали J. Armstrong и соавт. [7], является разрушение гликокаликса клеточных стенок бактерий (см. рисунок).

Протеомное исследование китайских ученых продемонстрировало влияние висмута на ряд белков *Hp*, сопровождавшееся 8-кратным снижением активности протеиназ бактерий, что вместе с модуляцией клеточного окислительного стресса и интерференции с никелевым гомеостазом рассматривалось как ключевые процессы, лежащие в основе молекулярного механизма действия висмута против *Hp* [8].

Идея применения комбинации препарата висмута, тетрациклина и метронидазола для эрадикации *Hp* принадлежит австралийским ученым Т. Bogody и соавт. [9]. Авторы назначали препарат висмута (по 120 мг 4 раза в день), тетрациклин (по 500 мг 4 раза в день в течение 28 дней) и метронидазол (по 200 мг 4 раза в день в течение 14 дней) и добились эрадикации у 94 из 100 пациентов. Эти же исследователи наряду с коллегами из Нидерландов предложили сочетать 3 указанных препарата с ингибитором протонной помпы (ИПП). Эта схема получила название квадротерапии [10, 11].

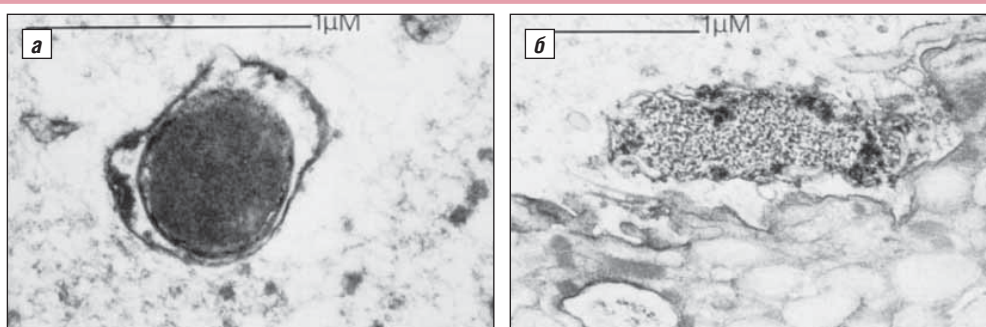
Рост резистентности *Hp* к кларитромицину [12] значительно повысил внимание к квадротерапии, при которой эффективность эрадикации определялась на уровне 90% в США, Европе и Азии [13–15]. Результатом стало включение квадротерапии в качестве терапии 1-й линии в ряд Маастрихтских консенсусов [16].

Следующим шагом в использовании висмута для эрадикации *Hp* стала работа с участием D. Graham [17], в которой предложена схема: висмут + тройная терапия. Первыми подобный подход предприняли итальянские авторы в 1996 г. [18]; эффективность эрадикации *Hp* при этом составила 90%. Далее последовали сообщения из Европы, Тайланда, Турции, Китая [19–22], в которых эффективность эрадикации была на уровне 85–95%.

В России первые работы, подчеркивающие целесообразность схемы висмут + тройная терапия, принадлежат Н.М. Хомерики, С.Г. Хомерики [23], Э.П. Яковенко и соавт. [24]. В соответствии с официальными рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), добавление висмута к тройной терапии повышает эффективность эрадикации *Hp*, позволяя преодолеть их резистентность к антибиотикам, а также вследствие синергизма действия лекарственных препаратов [25].

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Эффективность препаратов висмута в лечении язвенной болезни документирована в ряде плацебоконтролируемых исследований. В 1977 г. G. Coughlin и соавт. показали [26], что ВТД через 4 нед обеспечивает рубцевание язв две-



Воздействие на *Hp* солей висмута: а — через 120 мин после перорального введения — отслойка бактериальной стенки и структурная деградация с вакуолизацией; б — структурная деградация с отложением частиц комплексов висмута внутри и на поверхности *Hp*

надцатиперстной кишки (ДПК) у 82% пациентов (в группе плацебо — у 43%). Еще в 2 подобных исследованиях [27, 28] частота положительных ответов составила 80%. При этом отмечено небольшое преимущество ВТД по сравнению с H_2 -блокаторами [29].

Аналогичные результаты получены при лечении ВТД язвенной болезни желудка. Так, в течение 4 нед язва желудка заживала у 72% пациентов, получавших ВТД (в группе плацебо — у 36%) [30]. G. Tutgat и соавт. [31] подтверждена более высокая эффективность ВТД (по сравнению с плацебо и циметидином) при язвенной болезни желудка.

ВТД хорошо зарекомендовал себя и как препарат, который с успехом можно назначать при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, при сравнительном изучении эффективности ВТД и ранитидина заживление язв и множественных эрозий желудка и ДПК через 4 нед лечения было достигнуто у 84,6% больных, получавших ВТД, и лишь у 50% пациентов, принимавших ранитидин [32]. В сравнительном исследовании эффективности применения ВТД (в дозе 240 мг 2 раза в сутки) в комбинации со стандартной дозой омепразола (20 мг/сут) и монотерапии омепразолом у больных с НПВП-ассоциированной гастропатией заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК через 2 нед лечения было достигнуто соответственно у 56,7 и 30,3% пациентов, через 4 нед — у 100 и 93,9%. Повышение уровня простагландинов в слизистой оболочке (СО) желудка, отмечавшееся на фоне приема ВТД, подтверждало цитопротективное действие препарата [33]. Установлена также целесообразность сочетанного применения ИПП и ВТД при язвах желудка, индуцированных приемом НПВП [34]. Комбинация омепразола (по 20 мг 2 раза в сутки) и ВТД (по 240 мг 2 раза в сутки) позволила через 4 нед лечения достичь заживления язв у 68,2% больных (использование только омепразола в той же дозе — лишь у 34,7% пациентов).

Гастропротективное действие ВТД объясняется рядом факторов. Препараты висмута на поверхности СО образуют комплексы с гликопротеинами, создавая дополнительный диффузионный барьер и препятствуя обратному движению ионов водорода [35, 36]. Под влиянием ВТД уровень кислых муцинов, повышенный в пораженном эпителии, снижается при одновременном увеличении содержания нейтральных муцинов [37]. Гастропротективный эффект препаратов висмута связывают с повышением выработки и выделения простагландина E_2 [38, 39], посредством чего стимулируется выработка гидрокарбонатов в желудке и ДПК [40]. Выделяют также антипепсиновую активность препаратов висмута. ВТД у пациентов с язвой ДПК уменьшал как базальную, так и стимулированную продукцию пепсина более чем на 30% [41]. В целом превалирует мнение, что ВТД обладает безусловной эффективностью в заживлении язвенных дефектов желудка и ДПК [42, 43].

ПРИМЕНЕНИЕ ВИСМУТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Продемонстрирована [44, 45] высокая эффективность ВТД в лечении функциональной диспепсии. В недавно принятых Римских критериях IV вновь подчеркнуты возможность ассоциации диспепсии с *Hp* и актуальность применения препаратов с противомикробной активностью для эрадикации бактерий [46]. Российские исследователи подчеркивают целесообразность применения ВТД для терапии функциональной диспепсии [42].

ЦИТОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА

В настоящее время огромное внимание уделяется предраковым заболеваниям пищеварительного тракта и оптимизации ведения таких пациентов [47, 48]. Обнаруженный феномен связывания ионами висмута свободных радикалов и торможения перекисного окисления липидов на мембранах эпителиальных клеток в желудке имеет важное значение [49, 50].

В России мнение о влиянии ВТД на цитопротекцию в СО желудка разделяют многие исследователи [42, 51]. А.В. Кононов и соавт. сопоставили результаты обследования 25 пациентов с хроническим атрофическим гастритом и успешной эрадикацией *Hp* и 28 больных атрофическим гастритом, которые после эрадикации *Hp* получали ВТД (по 240 мг 2 раза в день в течение 4 нед). У всех пациентов проводили морфологическое исследование 5 биоптатов по протоколу OLGASystem [52] и иммуногистохимическое исследование для определения белка p53 как маркера повреждения ДНК эпителиоцитов СО желудка. Авторы пришли к заключению о достоверном снижении экспрессии p53 клетками генеративной зоны СО желудка в группе с пролонгированным приемом ВТД по сравнению с пациентами, не принимавшими препарат висмута [53]. В соответствии с рекомендациями РГА после окончания эрадикационной терапии возможно продолжение лечения препаратом висмута до 4–8 нед (для обеспечения защиты СО желудка) [25].

ПРИМЕНЕНИЕ ВТД У ПАЦИЕНТОВ С ДИАРЕЕЙ

Лечение инфекционной диареи включает 2 компонента: супрессирование патогенов антимикробными агентами и терапия, уменьшающая потерю жидкости и электролитов. ВТД влияет на оба направления патогенеза инфекционной диареи [43]. В плацебоконтролируемом исследовании ВТД был достоверно более эффективен, чем плацебо, в лечении диареи путешественников у американских студентов [54]. Применение ВТД в дозе 0,12 г 4 раза в сутки у больных острой диареей дало эффект в 88,9% случаев и способствовало нормализации консистенции стула через 2,5 дня, что сопоставимо с эффектом смекты (2,4 дня). Увеличение дозы вдвое (до 0,24 г 4 раза в сутки) оказалось эффективным у 95% больных и уменьшало продолжительность диареи до 2,1 дня [55].

Применение ВТД в дозе 120 мг 3 раза в день в течение 3 нед при диарейном варианте синдрома раздраженного кишечника (СРК) обусловило достижение ремиссии заболевания у 80% пациентов [56]. При использовании у таких больных комбинации ВТД (по 120 мг 3 раза в сутки) и метеоспазмилы (по 1 капсуле 3 раза в сутки) клинический эффект в указанные сроки был достигнут в 90% случаев [56, 57].

В настоящее время выпущен на рынок новый препарат висмута — Улькавис. Активное вещество препарата Улькавис — висмута трикалия дицитрат 303,03 мг (эквивалентно оксиду висмута 120 мг). Улькавис производится в Словении фармацевтической компанией КРКА, известной в качестве эксперта в производстве гастроэнтерологических препаратов (например, Эманера, Нольпаза, Ультоп, Зульбекс). На конгрессе «Человек и Лекарство» (2016) КРКА удостоена премии «Лидер в кардиологии и гастроэнтерологии».

Официальные показания к применению Улькависа:

- язвенная болезнь желудка и ДПК в фазе обострения, в том числе ассоциированная с *Hp*;
- хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения, в том числе ассоциированный с *Hp*;
- СРК, протекающий преимущественно с симптомами диареи;



**НЕ ПОЗВОЛЯЙТЕ ГАСТРИТУ
ОГРАНИЧИВАТЬ ВАШУ ЖИЗНЬ**



Двойной механизм*
защиты от язвы
и гастрита¹

УЛЬКАВИС

висмута трикалия дицитрат
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг



* Согласно фармакологическим свойствам действующего вещества в соответствии с инструкцией по медицинскому применению.

Источники информации: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Улькавис.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981-10-95, Факс (495) 981-10-91, www.krka.ru

KRKA

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

- функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Способ применения и дозы. Таблетки принимают за 30 мин до еды, запивая небольшим количеством воды. Взрослым и детям старше 12 лет препарат Улькавис назначают по 1 таблетке 4 раза в сутки или по 2 таблетки 2 раза в сутки. Детям от 8 до 12 лет препарат Улькавис рекомендуют по 1 таблетке 2 раза в сутки. У детей от 4 до 8 лет суточная доза препарата составляет 8 мг/кг. Продолжительность курса лечения – 4–8 нед. В течение следующих 8 нед не следует применять лекарственные препараты, содержащие висмут.

Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), беременность, период грудного вскармливания, индивидуальная непереносимость препарата, возраст до 4 лет.

Таким образом, Улькавис обладает разнонаправленными эффектами, среди которых целесообразно выделить антибактериальное действие и цитопротективное влияние на эпителий СО желудка и ДПК. Это обуславливает возможность применения Улькависа как ВТД для увеличения эффективности эрадикации *Нр* как дополнение к стандартной тройной схеме терапии, так и в составе квадротерапии; для заживления язвенных дефектов желудка и ДПК; лечения функциональной диспепсии; защиты эпителия от прогрессирования гастрита и лечения СРК с преобладанием диареи.

Литература

- Hochradel J. Historiches zur Wismutfrace // Munch. Med. Wschr. – 1928; 128: 177–81.
- DuPont H. Bismuth subsalicylate in the treatment and prevention of diarrheal disease // Drug Intell. Clin. Pharm. – 1987; 21 (9): 687–93.
- Graham D., Lee S. How to Effectively Use Bismuth Quadruple Therapy: The Good, the Bad, and the Ugly // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2015; 44 (3): 537–63.
- Lambert J., Hansky J., Davidson A. et al. Campylobacter like organisms (CLO) in vivo and in vitro susceptibility to antimicrobial and antiulcer therapy // Gastroenterology. – 1985; 88: 1462.
- Borsch G., Graham D. *Helicobacter pylori*. Handbook of Experimental Pharmacology. Collen M.J., Benjamin S.B., editors. Pharmacology of peptic ulcer disease, vol.99 / Berlin: Springer-Verlag, 1991; p.107–48.
- Lambert J., Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997; 11 (Suppl. 1): 27–33.
- Armstrong J., Wee S., Goodwin C. et al. Response of *Campylobacter pyloridis* to antibiotics, bismuth and an acid-reducing agent *in vitro* – an ultrastructural study // J. Med. Microbiol. – 1987; 24 (4): 343–50.
- Ge R., Sun X., Gu Q. et al. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in *Helicobacter pylori* // J. Biol. Inorg. Chem. – 2007; 12 (6): 831–42.
- Borody T., Cole P., Noonan S. et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication // Med. J. Aust. – 1989; 151 (8): 431–5.
- Borody T., Andrews P., Fracchia G. et al. Omeprazole enhances efficacy of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori* // Gut. – 1995; 37 (4): 477–81.
- de Boer W., Driessen W., Jansz A. et al. Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection // Lancet. – 1995; 345 (8953): 817–20.
- Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. – 2013; 62 (1): 34–42.
- Graham D., Hoffman J., el-Zimaity H. et al. Twice a day quadruple therapy (bismuth subsalicylate, tetracycline, metronidazole plus lansoprazole) for treatment of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1997; 11 (5): 935–8.
- Dore M., Graham D., Mele R. et al. Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for *Helicobacter pylori* infection // Am. J. Gastroenterol. – 2002; 97 (4): 857–60.
- Zheng Q., Chen W., Lu H. et al. Comparison of the efficacy of triple versus quadruple therapy on the eradication of *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance // J. Dig. Dis. – 2010; 11 (5): 313–8.
- Malfetterheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. – 2012; 61 (5): 646–64.
- Dore M., Lu H., Graham D. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy // Gut. – 2016; 65 (5): 870–8.
- Parente F., Maconi G., Bargiggia S. et al. Comparison of two lansoprazole-antibiotic combinations (amoxicillin or classical triple therapy) for treatment of *H. pylori* infection in duodenal ulcer patients // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996; 10 (2): 211–3.
- Gisbert J., Romano M., Gravina A. et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2015; 41 (8): 768–75.
- Srinarong C., Siramolpiwat S., Wongcha-um A. et al. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for *Helicobacter pylori* treatment in Thailand // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2014; 15 (22): 9909–13.
- Ergül B., Doğan Z., Sarıkaya M. et al. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study // Helicobacter. – 2013; 18 (6): 454–8.
- Mu F., Hu F., Yang G. et al. Clinical Study of proton pump inhibitor-containing quadruple regimen as first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Chin. J. Gastroenterol. – 2007; 12: 531–4.
- Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Опыт применения четырехкомпонентных лекарственных схем, отличных от стандартной квадротерапии, при лечении хеликобактерной инфекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001; 2: 103.
- Yakovenko E., Grigoriev P., Yakovenko A. Bismuth-based regimes should be first line therapy for *Helicobacter pylori* eradication // Gut. – 2002; 51 (S11): A92.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2012; 1: 87–9.
- Coughlin G., Kupa A., Alp M. The effect of tri-potassium citrate bismuthate on healing of chronic duodenal ulcers // Med. J. Aust. – 1977; 1 (9): 294–8.
- Dekker W., Reisma K. Double-blind controlled trial with colloidal bismuth subcitrate in the treatment of symptomatic duodenal ulcers with special references to blood and urine bismuth levels // Ann. Clin. Res. – 1979; 11 (3): 94–7.
- Wilson P., Alp M. Colloidal bismuth subcitrate tablets and placebo in chronic duodenal ulceration: a double-blind, randomised trial // Med. J. Aust. – 1982; 1 (5): 222–3.
- Tytgat G. Colloidal bismuth subcitrate in peptic ulcer – a review // Digestion. – 1987; 37 (Suppl. 2): 31–41.
- Sutton D. Gastric ulcer healing with tripotassium dicitrate bismuthate and subsequent relapse // Gut. – 1982; 23 (7): 621–4.
- Tytgat G., Can Bentam N., Van Offfen G. et al. Controlled trial comparing colloidal bismuth subcitrate tablets, cimetidine and placebo in the treatment of gastric ulceration // Scand. J. Gastroenterol. – 1982; 17: 31–8.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Раденска-Лоповок С.Г. Эффективность висмута трикалия дидитрата (де-нола) при гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование // Тер. арх. – 2005; 2: 45–9.
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Стасева И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Тер. арх. – 2004; 2: 27–30.
- Каратеев А.Е., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. и др. Комбинированное лечение язв желудка, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами. Результаты 4-недельного открытого контролируемого исследования по оценке эффективности комбинации ингибитора протонного насоса и висмута трикалия дидитрата // Тер. арх. – 2009; 6: 62–7.
- Lee S. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate: diffusion barrier to hydrochloric acid // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. – 1982; 80: 17–21.
- Tasman-Jones C., Maher C., Thomsen L. et al. Mucosal defences and gastroduodenal disease // Digestion. – 1987; 37 (Suppl. 2): 1–7.
- Hollanders D., Morrissey S., Mehta J. Mucus secretion in gastric ulcer patients treated with tripotassiumdicitratobismuthate (De-Nol) // Br. J. Clin. Pract. – 1983; 37 (3): 112–4.

38. Konturek S., Radecki T., Piastucki I. et al. Gastrocytoprotection by colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and sucralfate. Role of endogenous prostaglandins // *Gut*. – 1987; 28 (2): 201–5.
39. Konturek S., Radecki T., Piastucki I. et al. Advances in the understanding of the mechanism of cytoprotective action by colloidal bismuth subcitrate // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1986; 122: 6–10.
40. Konturek S., Bilski J., Kwiecien N. et al. De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism // *Gut*. – 1987; 28 (12): 1557–63.
41. Baron J., Barr J., Batten J. Acid, pepsin, and mucus secretion in patients with gastric and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) // *Gut*. – 1986; 27 (5): 486–90.
42. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Современные возможности применения препаратов висмута в гастроэнтерологии // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2010; 3: 63–7.
43. Gorbach S. Bismuth therapy in gastrointestinal diseases // *Gastroenterology*. – 1990; 99 (3): 863–75.
44. Severi C., Abdullahi M., Tari R. et al. High efficacy of bismuth subcitrate for *Helicobacter pylori* eradication in pangastritis // *Dig. Liver Dis.* – 2009; 41 (8): 555–8.
45. Rokkas T., Pursey C., Uzoehina E. et al. Non-ulcer dyspepsia and short term De-Nol therapy: a placebo controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori* // *Gut*. – 1988; 29 (10): 1386–91.
46. Stanghellini V., Chan F., Hasler W. Gastrointestinal Disorders // *Gastroenterology*. – 2016; 150 (6): 1380–92.
47. Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В. и др. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири // *Тер. арх.* – 2013; 1: 62–5.
48. Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амельчугова О.С. и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2012; 4: 27–31.
49. Bagchi D., McGinn T., Ye X. et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells // *Dig. Dis. Sci.* – 1997; 42 (9): 1890–900.
50. Turkez H., Geyikoglu F. The efficiency of bismuth subnitrate against genotoxicity and oxidative stress induced by aluminum sulphate // *Toxicol. Ind. Health*. – 2011; 27 (2): 133–42.
51. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2006; 3: 12–6.
52. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLG staging for gastritis: a tutorial // *Dig Liver Dis.* – 2008; 40 (8): 650–8.
53. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дицитрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2014; 6: 21–8.
54. DuPont H., Sullivan P., Pickering L. et al. Symptomatic treatment of diarrhea with bismuth subsalicylate among students attending a Mexican university // *Gastroenterology*. – 1977; 73 (4 Pt. 1): 715–8.
55. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Синдром диареи и препараты висмута // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. – 2008; 1: 42–7.
56. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным СРК с преобладанием диареи // *Рус. мед. журн.* – 2006; 2: 3–6.
57. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Похальская О.Ю. и др. Применение висмута трикалия дицитрата (де-нола) – перспективное направление в патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника с диареей // *Клин. мед.* – 2008; 10: 47–52.

THE ABILITIES OF A BISMUTH PREPARATION IN GASTROINTESTINAL DISEASES

Professor V. Tsukanov, MD; Professor E. Kasparov, MD; A. Vasyutin, Candidate of Medical Sciences; Yu. Tonkikh, Candidate of Medical Sciences
Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

The investigators studied the possibilities of using a bismuth preparation to eradicate *Helicobacter pylori* in 4-component regimens in order to heal gastroduodenal ulcerative defects, to protect the epithelium from progressive gastritis, and to treat diarrhea-predominant irritable bowel syndrome.

Key words: gastroenterology, bismuth, *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome.