



УДК 616.33/34-03-085:615.243

DOI: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154144

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Лук'яненко О.Ю.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Препарати вісмуту в гастроентерологічній практиці

For cite: Gastroenterologia. 2018;52(4):243-248. doi: 10.22141/2308-2097.52.4.2018.154144

Резюме. У статті на підставі огляду літературних джерел проаналізовані механізми антихелікобактерної й цитопротективної дії сполук вісмуту. Надана характеристика ролі препаратів вісмуту в сучасних схемах ерадикації, а також наведені результати власних досліджень ефективності й безпеки застосування колоїдного вісмуту субцитрату в складі антихелікобактерної терапії другої лінії в дітей.

Ключові слова: антихелікобактерна терапія; вісмуту субцитрат колоїдний; діти

Вступ

Вісмут (Bismuthum, Bi) — хімічний елемент групи важких металів періодичної системи Д.І. Менделєєва з молекулярною масою 208,9 Да й атомним номером 83. Вважається, що свою назву елемент отримав від нім. *Weissmuth* («біла маса»): у звичайних умовах вісмут має вигляд блискучого сріблястого металу з рожевим відтінком. Вісмут відомий із давніх часів, але протягом століть він не мав хімічної індивідуальності й вважався різновидом олова, сурми чи свинцю. Ставлення до вісмуту як до самостійного хімічного елемента сформувався лише у XVIII столітті. У хімічну номенклатуру Bi був уведений шведським хіміком Єнсом Якобом Берцеліусом [1].

У медицині сполуки Bi використовуються вже упродовж кількох століть як знезаражуючі, підсушувальні, в'яжучі й антисептичні засоби в терапії багатьох гастроінтестинальних, інфекційних захворювань, уражень шкіри [2]. Внутрішньовенне й внутрішньом'язове введення сполук вісмуту для лікування інфекцій, викликаних спірохетами, задокументоване близько 100 років тому [3]. Багаторічний досвід застосування дозволив дослідити терапевтичну ефективність різних солей вісмуту: субнітрату, субгалату, субкарбонату, субсаліцилату, тартрату [4]. Настання ери антибіотиків обумовило обмеження сфери застосування препаратів вісмуту, але нова хвиля дослідницького інтересу виникла після відкриття *Helicobacter pylori* (HP) — збудника, відповідального за розвиток запальних і виразкових захворювань шлунка й дванадцятипалої кишки. На

сьогодні колоїдний субцитрат вісмуту, вісмуту субсаліцилат і ранітидину вісмуту цитрат у поєднанні з антибіотиками рекомендовані в усьому світі для лікування HP-асоційованих захворювань [5]. Застосування металів з антимікробними властивостями в педіатричній і терапевтичній практиці в наш час зазнає своєрідного ренесансу, і це відродження зацікавленості пов'язане з невинним розвитком мультирезистентності до різних антибактеріальних препаратів й пошуком можливостей її подолання [6].

Загальна характеристика

У 1991 році в журналі «Неорганічна хімія» Wolfgang A. Negtmann і співавт. вперше подали результати дослідження фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей колоїдного вісмуту субцитрату (CBS) [7]. Продемонстровано, що вісмуту трикалію дицитрат ($K_3Bi(C_6HSO_5)_2$) — практично єдина соль вісмуту, що характеризується високим рівнем водорозчинності, низьким рівнем системної абсорбції (< 0,5 %), що обумовлює мінімальний рівень системної токсичності, стійкістю до гідролізу в кислому шлунковому середовищі, що забезпечує таргетну доставку препарату в інтактному вигляді й фіксацію в місці дефекту слизової за допомогою сульфгідрильних груп. Максимальна концентрація вісмуту в плазмі крові після вживання однократної дози CBS не досягає 40 нг/мл, на той час як мінімальна токсична доза становить 100 нг/мл [8]. Просторова організація комплексів вісмуту є рН-залежною й характери-

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Завгородня Наталя Юріївна, кандидат медичних наук, завідувач відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com

For correspondence: Zavorodnia Natalia, PhD, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com

зується формуванням димерних і полімерних структур унаслідок зв'язування з лігандами (OH^- , O^{2-} , цитрат). Зміна рН середовища в кислий бік (рН 3,0) супроводжується зростанням швидкості обміну лігандами, що призводить до зміни просторової структури CBS й перетворення колоїдних часток на листові структури (рис. 1А) і 3D-полімери (рис. 1В), побудовані з димерних юнітів цитрату вісмуту $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]^{2-}$ (рис. 1) [9]. Селективне депозитування препарату у вигляді полімерних структур дозволяє створювати своєрідну захисну плівку на поверхні виразкового дефекту слизової оболонки.

Визначення біологічної ролі вісмуту й ідентифікація потенційних мішеней препаратів вісмуту завдяки прогресу металоміки останніми роками дозволили встановити, що в основі впливу Ві лежить його здатність зв'язуватися з нуклеозидами/нуклеотидами, амінокислотами/пептидами й протеїнами/ензимами завдяки високому афінитету тривалентного вісмуту до цистеїнових тіолових лігандів, а також здатність конкурувати з іншими металами (залізо, нікель, цинк) за сайти зв'язування [9].

Репаративні властивості CBS

Молекулярні механізми, що забезпечують цитопротективні властивості препаратів вісмуту, залишаються остаточно не визначеними, але вони є значно складнішими, ніж суто механічний захист унаслідок селективної преципітації на поверхні дефектів слизової оболонки. Вважається, що відновлення цілісності слизової оболонки під впливом CBS і підвищення її регенеративної здатності відбувається за рахунок формування Ві-глікопротеїнових комплексів, що слугують захисним бар'єром щодо зворотної дифузії іонів H^+ та Cl^- , стимуляції синтезу простагландину E_2 , епідермального фактора росту й підвищення секреції бікарбонатів у слизовий шар, помірної кислотонейтралізації без впливу на секрецію HCl , інактивації пепсину й пепсиногену, зв'язування жовчних кислот, підвищення секреції глікопротеїнів, інгібування продукції

прозапальних цитокінів, забезпечення повноцінного ангиогенезу і є наслідком безпосередньої взаємодії Ві з численними протеїнами у внутрішньоепітеліальному компартменті [1, 5, 8].

Механізми антихелікобактерної дії вісмуту

Вісмут чинить бактерицидний вплив на *HP* різними шляхами: за рахунок перешкоджання адгезії *HP* до слизової оболонки шлунка, зв'язування з компонентами бактеріальної стінки, блокування есенціальних ензимів *HP*, інгібування синтезу аденозинтрифосфату *HP*, індукції окислювального стресу.

РНК-секвенування *HP* після інкубації з CBS при рН 4,5 продемонструвало зміни експресії практично 187 генів, задіяних у процесах перебудови клітинної стінки, поділу клітин, метаболізмі ДНК та енергетичному метаболізмі (табл. 1) [10].

Блокування адгезії *HP*

В експериментальному дослідженні John A. Armstrong та співавт. за даними електронної мікроскопії з'ясовано, що інкубація *Helicobacter pylori* з CBS призводить до 10-кратної редукції адгезії бактерій до Нер-2 клітин [11]. Блокування адгезії під впливом CBS спостерігалось як серед штамів, що продукують розчинний гемаглютинін і характеризуються формуванням значно більш щільних контактів із поверхнею епітеліоцитів, так і серед позбавлених продукції розчинного гамаглютиніну штамів.

Формування комплексів із компонентами бактеріальної стінки *HP*

В ультраструктурних дослідженнях вісмут продемонстрував здатність до акумуляції в цитоплазмі й на зовнішній мембрані *HP*, наслідком такого розподілу препарату є порушення цілісності бактеріальної мембрани, структурна деградація й вакуолізація бактерії [12].

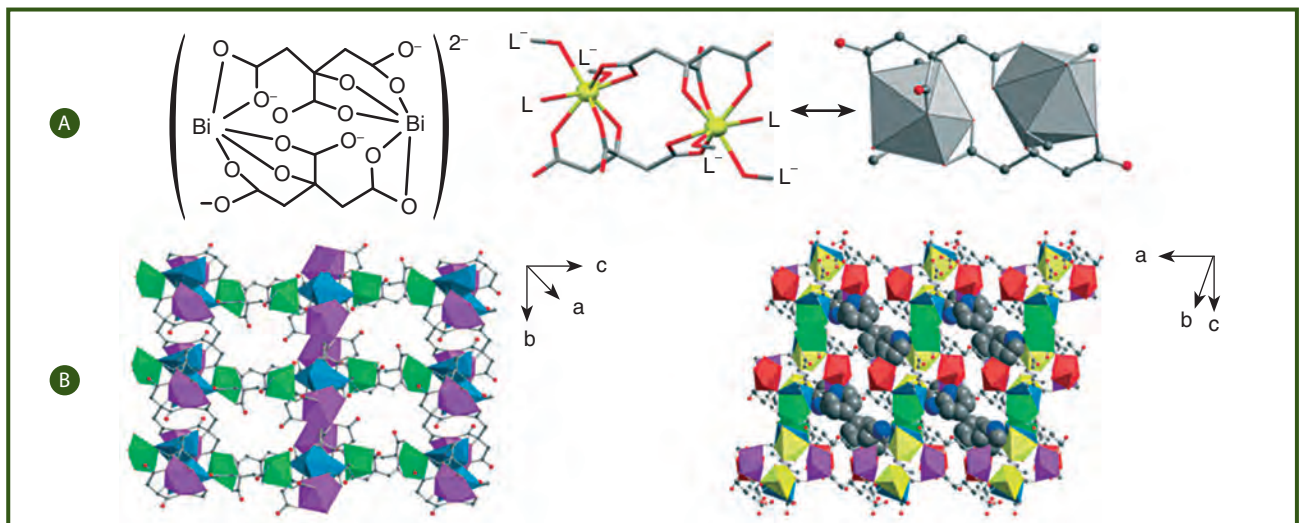
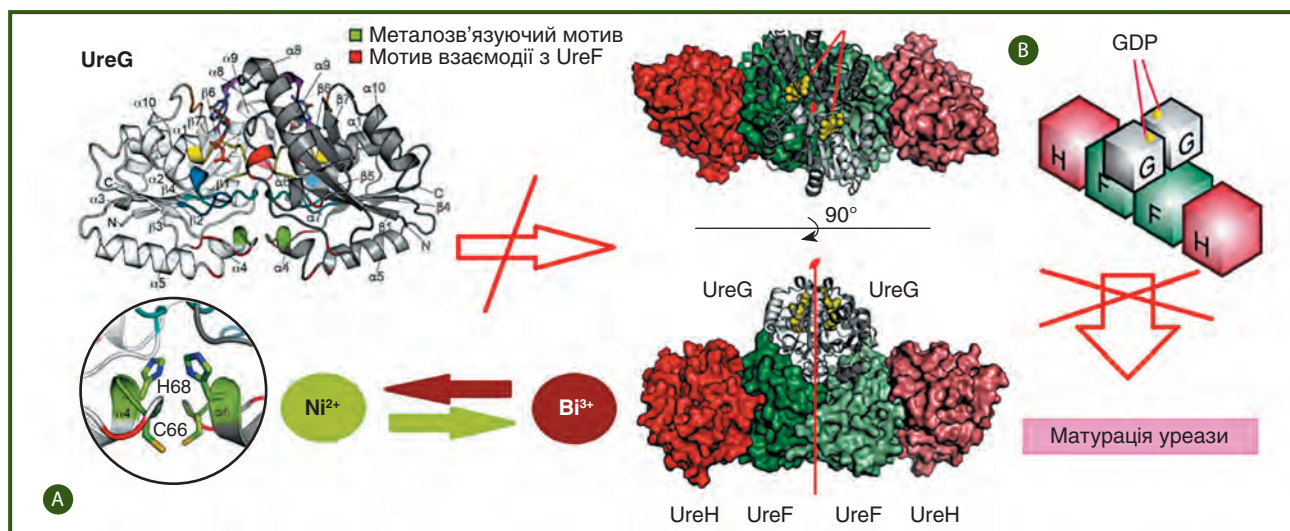


Рисунок 1 — рН-залежна просторова організація колоїдного вісмуту субцитрату: утворення листових структур (А) і 3D-полімерів (В) димерних юнітів цитрату вісмуту $[\text{Bi}(\text{cit})_2\text{Bi}]^{2-}$

Таблиця 1 — Гени HP, що підвищили експресію під впливом CBS

Номер <i>H.pylori</i> штам 26695	CBS/контроль	Опис/назва гена
Клітинна оболонка		
HP0623	4,85	УДФ-N-ацетилмурамат-аланін-лігаза (<i>murC</i>)
HP0805	4,59	Протеїн, асоційований з біосинтезом 5G8 епітопу ліпоолігосахариду (<i>lex2B</i>)
HP0494	3,52	УДФ-N-ацетилмураміл-D-глутамат-лігаза (<i>murD</i>)
HP0230	3,30	СМР-3-деокси-D-манооктулозонат-цитидилтрансфераза (<i>kdsB</i>)
HP1581	3,19	Ундекапренілфосфат N-ацетилглюкозамінілтрансфераза (<i>llm</i>)
HP1416	3,06	Ліпополісахарид 1,2-глюкозилтрансфераза (<i>rfaJ</i>)
HP0159	2,87	Ліпополісахарид 1,2-глюкозилтрансфераза (<i>rfaJ</i>)
Поділ клітин		
HP0647	6,89	Білок клітинного поділу FTSN
HP0316	2,87	Предиктовані ГТФази (динамін-асоційовані)
HP0748	2,74	Білок клітинного поділу (<i>ftsE</i>)
Рухливість		
HP0384	7,19	Аksesуарний фактор рухливості
HP1462	3,13	Секретований протеїн, асоційований з джгутиковою моторикою
HP0496	2,68	Аksesуарний фактор рухливості
HP1031	2,68	Протеїн — перемикач джгутикової моторики (<i>fliM</i>)
HP1420	2,59	Джгутиковий експортний протеїн АТФ-синтаза (<i>fliI</i>)
Метаболізм ДНК		
HP0260	5,36	Аденінспецифічна ДНК-метилтрансфераза (<i>mod</i>)
HP0051	3,83	Цитозинспецифічна ДНК-метилтрансфераза
HP0142	3,73	A/G-специфічна аденінглікозилаза (<i>mutY</i>)
HP0675	3,70	Інтеграза/рекомбіназа (<i>xerC</i>)
HP0425	3,67	Рекомбіназа (<i>recJ</i>)
HP0478	3,56	Аденінспецифічна ДНК-метилтрансфераза
Метаболізм енергії		
P1136	3,37	АТФ-синтаза F0, суб'юніт b
HP1133	2,14	АТФ-синтаза F1, суб'юніт гамма (<i>atpF</i>)
HP0277	2,40	Феродоксин (<i>atpG</i>)
HP0388	2,75	Сетилтрансфераза біосинтезу убихінону-менахінону

Рисунок 2 — Гіпотетична модель блокування уреазної активності HP колоїдним вісмутом субцитратом: А) зв'язування Bi^{3+} з UreG; Б) дисоціація комплексу UreG/F/H з порушенням матурації уреаз

Інгібування уреазу *HP*

Антихелікобактерна активність сполук вісмуту безпосередньо пов'язана з пригніченням синтезу або порушенням дозрівання есенціальних ензимів *HP* (уреази, дегідрогенази) й інших Ni-зв'язуючих протеїнів, необхідних для виживання патогену. Продемонстровано, що CBS інгібує уреазну активність *HP* шляхом зв'язування з аксесуарним протеїном UreG, що призводить до порушення матурації уреази (рис. 2) [13]. Зв'язування Ві з UreG призводить до змін третинної конфігурації молекули, порушення формування димеру UreG/F/H, необхідного для формування активної форми уреази.

Препарати вісмуту здатні впливати на гомеостаз нікелю в *HP* шляхом зв'язування з білками зберігання нікелю (Hpn/Hpnl) та аксесуарним білком (HspA), відповідальними за синтез уреази й дегідрогенази *HP* (рис. 3) [9]. З'єднання вісмуту з шаперонподібним регіоном HspA змінює четвертинну структуру протеїну з нативного гептамеру до димеру, що призводить до пригнічення синтезу необхідних для виживання ензимів *HP*.

Конкурування вісмуту з *HP* за зв'язування з Fe-транспортними протеїнами (лактоферином і трансферином) позбавляє *HP* можливості отримувати необхідне для життєдіяльності залізо.

Індукція оксидативного стресу

За результатами порівняльного протеомного аналізу клітин *HP* до та після лікування CBS доведена здатність Ві індукувати окислювальний стрес у *HP*, маркерами якого є підвищення експресії тиоредоксину, збільшення внутрішньоклітинної концентрації ліпідного пероксиду в 1,8 рази й зростання рівня геміну в 3,4

рази. Індуковане Ві накопичення активних радикалів може бути одним із факторів, що призводять до руйнування мембрани бактерії та її автолізу [12].

Антибактеріальна активність

Інактивація уреази препаратами вісмуту не є специфічним лише для *H.pylori* процесом. Натомість подібні ефекти були також виявлені в ряді інших бактеріальних патогенів, таких як *P.mirabilis*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *L.hongkongensis*, *S.aureus* і *S.saprophyticus*. Отже, цілком можливо, що CBS може бути використаний для лікування інфекцій, викликаних не лише *HP*, а й іншими штамми з уреазною активністю.

Доведена здатність наночастинок, що містять вісмут, пригнічувати формування біоплівки, а також їх бактеріцидний ефект відносно антибіотикорезистентних штамів бактерій [14]. Наносфери сульфиду вісмуту при одночасному застосуванні з гентаміцином у терапії інфекцій, асоційованих із метицилінрезистентними штамми стафілококу, чинять синергічний вплив за рахунок блокування функції бактеріальної мембрани й індукції оксидативного стресу [15]. Підтверджено, що CBS має здатність необоротно інгібувати різні типи метало- β -лактамаз, заміщуючи 2 іони Zn^{2+} в активному сайті, відновлюючи чутливість до меропенему резистентних штамів [16].

Токсичність

На відміну від інших іонів важких металів препарати вісмуту демонструють незначну токсичність у людей, пов'язану з низьким рівнем абсорбції. Токсичні ефекти, спричинені передозуванням сполук Ві, включають нефропатію, енцефалопатію, остеоартропатію, гінгівіт,

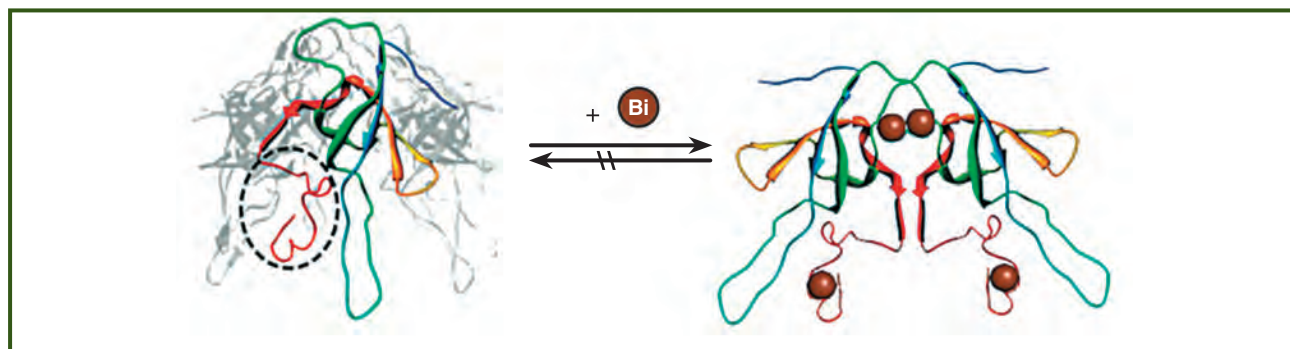


Рисунок 3 — Модифікація структури HspA під впливом Ві

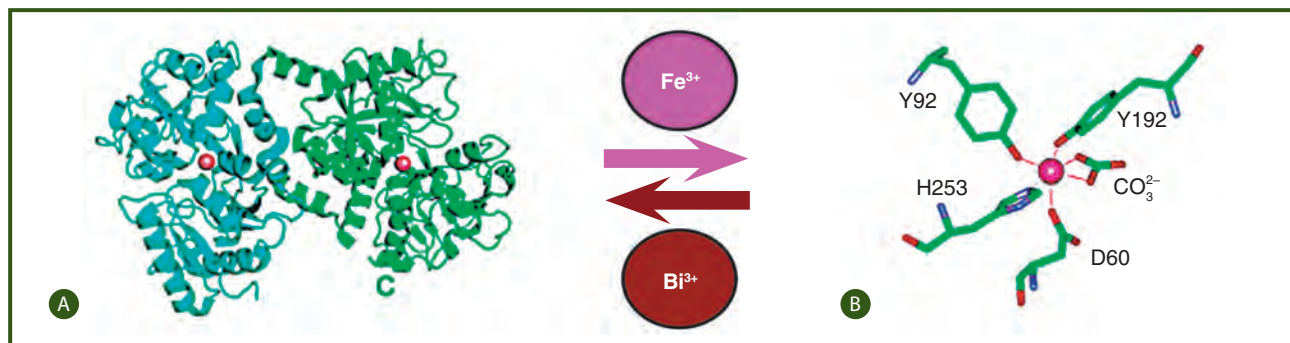


Рисунок 4 — Модифікація лактоферину під впливом Ві:
А) молекулярна структура лактоферину; В) Fe^{3+} -зв'язуючий сайт лактоферину

стоматит і коліт [17]. Показано, що сполуки Ві здатні активувати процеси автофагії в ниркових клітинах, але чи виконує ця активація захисну роль, чи обумовлює нефротоксичність, залишається остаточно не визначеним [18] Високий рівень екскреції вісмуту із сечею спостерігається не менше від трьох місяців після припинення лікування препаратами вісмуту, що вказує на можливість акумуляції вісмуту в організмі, у зв'язку з чим слід уникати пролонгованих курсів лікування препаратами вісмуту в дітей [5].

Місце препаратів вісмуту в сучасних схемах ерадикації

Зниження ефективності ерадикаційної терапії внаслідок формування антибіотикорезистентності спостерігається серед дітей і дорослих в усьому світі, тому визначення чутливості збудника до антибактеріальних засобів перед початком лікування стає нагальною потребою [19].

За даними систематичного огляду й порівняльного аналізу різних режимів ерадикації *HP* у дорослих пацієнтів, рівень ефективності схем, до складу яких входить вісмут, залишається достатньо високим [20]. D.Y. Graham і M.P. Dore продемонстрували, що додавання вісмуту до потрійної терапії дозволяє підвищити ефективність ерадикації резистентних штамів *HP* на 30–40 % [21]. За рекомендаціями експертів Європейського і Північноамериканського товариств дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN і NASPGHAN), а також за даними V Маастрихтського консенсусу щодо лікування інфекції *Helicobacter pylori*, препарати вісмуту в складі квадротерапії пропонуються для емпіричної стартової терапії в дітей і дорослих у випадках відсутності даних про чутливість збудника до антибіотиків або при інфікуванні резистентними до кларитроміцину й метронідазолу штамми [22]. В Україні, згідно з уніфікованими клінічними протоколами медичної допомоги дітям, хворим на хронічний гастрит, гастродуоденіт і виразкову хворобу (Наказ МОЗ № 59 від 29.01.2013), колоїдний субцитрат вісмуту є обов'язковим компонентом першої ланки однотижневої потрійної ерадикаційної терапії: у комбінації з антибактеріальними препаратами — в дітей до 12 років, у комбінації з інгібіторами протонної помпи (ІПП) й антибіотиками — у дітей, старших за 12 років. Колоїдний субцитрат вісмуту рекомендований у складі квадротерапії в дітей у випадках неефективності терапії першої лінії [23].

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності й безпеки застосування антихелікобактерної терапії другої лінії, до складу якої входить колоїдний вісмуту субцитрат (ДЕ-НОЛ®), у дітей.

У дослідження включені 32 дитини віком 12–18 років (середній вік $(13,0 \pm 1,8)$ року), які страждали від хронічних запальних захворювань шлунка й дванадцятипалої кишки, асоційованих із *H.pylori*. Тривалість перебігу захворювання в усіх пацієнтів перевищувала 2 роки. Усі хворі мали в анамнезі курс неефективної ерадикаційної терапії: 62,5 % отримували курс потрій-

ної терапії — кларитроміцин, ніфуратель, ІПП, 25 % — амоксицилін, ніфуратель, ІПП, 12,5 % — кларитроміцин, препарат вісмуту, ІПП. Пацієнти мали типові для запальних захворювань шлунка й дванадцятипалої кишки симптоми. За даними ендоскопічного обстеження, у 9,4 % обстежених виявлена активна виразка луковиці дванадцятипалої кишки, у 18,8 % спостерігались ерозії слизової оболонки шлунка або луковиці дванадцятипалої кишки, у переважній більшості обстежених (56,3 %) виявлений дуоденогастральний рефлюкс. Інфікування *H.pylori* підтверджувалось даними швидкого уреазного тесту, ¹³C-дихального тесту. Морфологічне дослідження біоптатів проводилось для підтвердження гастриту/гастродуоденіту. Контроль ерадикації проводився через 4–8 тижнів за результатами ¹³C-дихального тесту.

Антихелікобактерне лікування відбувалось протягом 7 днів за схемою: ДЕ-НОЛ® — 8 мг/кг/добу (не більше від 480 мг/добу), ніфуратель — 15 мг/кг/добу, амоксицилін — 25 мг/кг/добу (не більше від 1000 мг), омепразол (0,5 мг/кг). Після закінчення ерадикаційної терапії прийом ДЕ-НОЛ® тривав протягом 2 тижнів.

Клінічна ремісія досягнута в 100 % пацієнтів, ерадикація *HP* — у 96,9 %. Побічні ефекти у вигляді симптомів кишкової диспепсії, здуття живота спостерігались у 9,4 % хворих, інших побічних ефектів не було.

Отже, наше дослідження продемонструвало достатньо високий профіль ефективності й безпеки терапії другої лінії, до складу якої входить колоїдний вісмуту субцитрат (ДЕ-НОЛ®), у дітей, вона може бути рекомендована до застосування у випадках інфікування резистентними до кларитроміцину штамми або при неефективності терапії першої лінії.

Висновки

Препарати вісмуту мають довгу й успішну історію застосування в педіатричній і терапевтичній практиці, але останніми роками із ростом антибіотикорезистентності зазнають відродження завдяки оптимальній комбінації бактерицидних, репаративних властивостей і високого профілю безпеки. Включення колоїдного субцитрату вісмуту може бути рекомендоване для емпіричної стартової терапії *HP*-асоційованих запальних захворювань шлунка й дванадцятипалої кишки в дітей, а також з метою підвищення ефективності ерадикаційної терапії у випадках інфікування резистентними штамми.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Keogan DM, Griffith DM. Current and potential applications of bismuth-based drug. *Molecules*. 2014 Sep 23;19(9):15258-97. doi: 10.3390/molecules190915258.
2. Sun H, Zhang L, Szeto KY. Bismuth in medicine. *Met Ions Biol Syst*. 2004;41:333-78.
3. Klauder JV. Intravenous injections of bismuth compounds in the treatment of syphilis: its use clinically and in experimental syphilis in rabbits. *Arch Derm Syphilol*. 1928;17(3):332-350. doi: 10.1001/arch-derm.1928.02380090041006.

4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Bismuth Salts for Gastrointestinal Issues: A Review of the Clinical Effectiveness and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Nov 24.
5. Abaturov AE, Gerasimenko ON, Zavgorodniaia Nlu. *Khronicheskie SagA+NR-assotsirovannyye gastrity u detei [Chronic CagA + HP-associated gastritis in children]*. Kharkiv: SAM; 2014. 399 p. (in Russian).
6. Lemire JA, Harrison JJ, Turner RJ. Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Jun;11(6):371-84. doi: 10.1038/nrmicro3028.
7. Hermann WA, Herdtweck E, Pajdla L. Colloidal Bismuth Subcitrate (CBS): Isolation and structural characterization of the active substance against *Helicobacter pylori*, a causal factor of gastric diseases. *Inorg Chem*. 1991;30(12):2579-2581. doi: 10.1021/ic00012a001.
8. Alkim H, Koksal AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Ther*. 2017 Nov/Dec;24(6):e751-e757. doi: 10.1097/MJT.0000000000000389.
9. Li H, Sun H. Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth. *Curr Opin Chem Biol*. 2012 Apr;16(1-2):74-83. doi: 10.1016/j.cbpa.2012.01.006.
10. Marcus EA, Sachs G, Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):922-33. doi: 10.1111/apt.13346.
11. Armstrong JA, Cooper M, Goodwin CS, et al. Influence of soluble haemagglutinins on adherence of *Helicobacter pylori* to HEp-2 cells. *J Med Microbiol*. 1991 Mar;34(3):181-7. doi: 10.1099/00222615-34-3-181.
12. Ge R, Chen Z, Zhou Q. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infections: an update. *Metallomics*. 2012 Mar;4(3):239-43. doi: 10.1039/c2mt00180b.
13. Yang X, Koochi-Moghadam M, Wang R, et al. Metallochaperone *UreG* serves as a new target for design of urease inhibitor: A novel strategy for development of antimicrobials. *PLoS Biol*. 2018 Jan 10;16(1):e2003887. doi: 10.1371/journal.pbio.2003887.
14. AlMatar M, Makky EA, Var I, Koksal F. The Role of Nanoparticles in the Inhibition of Multidrug-Resistant Bacteria and Biofilms. *Curr Drug Deliv*. 2018;15(4):470-484. doi: 10.2174/15672018156666171207163504.
15. Ma L, Wu J, Wang S, Yang H, Liang D, Lu Z. Synergistic antibacterial effect of Bi_2S_3 nanospheres combined with ineffective antibiotic gentamicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Inorg Biochem*. 2017 Mar;168:38-45. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2016.12.005.
16. Wang R, Lai TP, Gao P, et al. Bismuth antimicrobial drugs serve as broad-spectrum metallo- β -lactamase inhibitors. *Nat Commun*. 2018;9(1):439. doi:10.1038/s41467-018-02828-6.
17. İşlek I, Uysal S, Gök F, Dündaröz R, Küçüködük S. Reversible nephrotoxicity after overdose of colloidal bismuth subcitrate. *Pediatr Nephrol*. 2001 Jun;16(6):510-4.
18. Liu Y, Shen C, Zhang X, et al. Exposure and nephrotoxicity concern of bismuth with the occurrence of autophagy. *Toxicol Ind Health*. 2018 Mar;34(3):188-199. doi: 10.1177/0748233717746810.
19. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 May 5;7:168. doi: 10.3389/fcimb.2017.00168.
20. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4052. doi:10.1136/bmj.h4052.
21. Graham DY, Dore MP. *Helicobacter pylori* therapy: a paradigm shift. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(6):577-85. doi: 10.1080/14787210.2016.1178065.
22. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jun;64(6):991-1003. doi: 10.1097/MPG.0000000000001594.
23. Ministry of Health of Ukraine. Order on January 29, 2013 № 59. On Adopting the Standardized Clinical Protocols of Medical Care for Children with Diseases of the Digestive Organs. Available from: <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13?lang=en>. Accessed: January 29, 2013. (in Ukrainian).

Отримано 13.09.2018 ■

Степанов Ю.М., Завгородняя Н.Ю., Лукьяненко О.Ю.
 ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр, Украина

Препараты висмута в гастроэнтерологической практике

Резюме. В статье на основании обзора литературных данных проанализированы механизмы антихеликобактерной и цитопротективной активности соединений висмута. Представлена характеристика роли препаратов висмута в современных схемах эрадикации, а также приведены результаты

собственных исследований эффективности и безопасности применения коллоидного субцитрата висмута в составе антихеликобактерной терапии второй линии у детей.

Ключевые слова: антихеликобактерная терапия; висмута субцитрат коллоидный; дети

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.Yu. Lukianenko
 State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Bismuth preparations in gastroenterological practice

Abstract. The article based on the review of literature data analyzes the mechanisms of the anti-helicobacter and cytoprotective effects of bismuth compounds. The description of the role of bismuth preparations in modern eradication schemes is given, as well as the results of our own

studies on the effectiveness and safety of using colloidal bismuth subcitrate as a part of second-line anti-helicobacter therapy in children.

Keywords: anti-helicobacter therapy; bismuth subcitrate colloid; children