

ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

Я. А. Якименко¹, В. В. Кутуков², В. В. Антонян³, С. П. Гаврилова⁴, Э. Р. Гасанова⁵, Д. Н. Богомолов⁶, М. А. Газиев⁷

¹⁻³ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

⁴⁻⁷ Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия

¹ maleeva.yaroslavna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2276-2562>

² kutukov2006@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8167-2997>

³ antonian.vika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2389-4636>

⁴ saprykinas@list.ru

⁵ elvira_big@mail.ru

⁶ dbogomolov.endo@gmail.com

⁷ marat10_1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8780-4428>

Аннотация

Введение. Адьювантная терапия с включением 5-фторурацила используется у больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела в послеоперационном периоде. Однако наряду с положительным противоопухолевым эффектом, 5-фторурацил-содержащие режимы оказывают негативное влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что нередко приводит к необходимости замены или отмены препаратов, тем самым снижая эффективность лечения. **Цель исследования** – усовершенствование представления о возможности возникновения эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения 5-фторурацилом больных со злокачественными опухолями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела и факторах, усугубляющих их течение, а также освещение проблемы профилактики и лечения гастроинтестинальных осложнений. **Материалы и методы.** Поиск публикаций по ключевым словам проводили в базах данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru и в российских профильных журналах, относящихся к терапии, хирургии, гастроэнтерологии, онкологии за период с 2010 по 2022 г. **Результаты и обсуждение.** Анализ литературы позволяет сделать заключение, что риск возникновения повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время применения химиотерапии с включением 5-фторурацила очень высок и составляет 30–40 %. Кроме того, есть множество факторов, способных осложнить течение данного нежелательного явления. К ним относится преклонный возраст больных, наличие серьезной сопутствующей патологии и послеоперационных осложнений у пациентов, а также инфицированность *Helicobacter pylori*. Отсутствие общепринятых рекомендаций по профилактике и лечению повреждений оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время применения химиотерапии является серьезной проблемой в современной врачебной практике. **Заключение.** Гастроинтестинальная токсичность, возникающая при применении 5-фторурацила в виде мукозитов у больных со злокачественными новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, заслуживает пристального внимания. Наличие у пациента повреждений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки требует незамедлительной терапии, так как это улучшит отдаленные результаты лечения основного заболевания и обеспечит высокое качество жизни больного.

Ключевые слова: 5-фторурацил, адьювантная химиотерапия, поддерживающая терапия, мукозит, рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела

Для цитирования: Якименко Я.А., Кутуков В.В., Антонян В.В. с соавт. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время терапии 5-фторурацилом. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 119-127. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127>.

@ Якименко Я.А., Кутуков В.В., Антонян В.В., Гаврилова С.П., Гасанова Э.Р., Богомолов Д.Н., Газиев М.А.
@ Yakimenko Ya.A., Kutukov V.V., Antonyan V.V., GavriloVA S.P., Gasanova E.R., Bogomolov D.N., Gaziev M.A.

EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH AND DUODENUM DURING THERAPY WITH 5-FLUOROURACILYa. A. Yakimenko¹, V. V. Kutukov², V. V. Antonyan³, S. P. Gavrilova⁴, E. R. Gasanova⁵, D. N. Bogomolov⁶, M. A. Gaziev⁷¹⁻³ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia⁴⁻⁷ Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia¹ maleeva.yaroslavna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2276-2562>² kutukov2006@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8167-2997>³ antonian.vika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2389-4636>⁴ saprykinas@list.ru⁵ elvira_big@mail.ru⁶ dbogomolov.endo@gmail.com⁷ marat10_1@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8780-4428>**Abstract**

Introduction. Adjuvant therapy with the inclusion of 5-fluorouracil is used in patients with neoplasms of the colon and rectosigmoid in the postoperative period. However, along with a positive antitumor effect, 5-fluorouracil-containing regimens have a negative effect on the mucosa of the gastrointestinal tract, which often leads to the need to replace or cancel drugs, thereby reducing the effectiveness of treatment. **Aim of the study** was to improve the idea of the possibility of erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum during treatment with 5-fluorouracil in patients with malignant tumors of the colon and rectosigmoid and the factors that aggravate their course, as well as to highlight the problem of prevention and treatment of gastrointestinal complications.

Materials and methods The search for publications by keywords was carried out in the databases of PubMed, Google Scholar, elibrary.ru and Russian specialized journals related to therapy, surgery, gastroenterology, oncology for the period from 2010 to 2022. **Results and Discussion** An analysis of the literature allows us to conclude that the risk of damage to the mucous membrane of the stomach and duodenum during the use of chemotherapy with the inclusion of 5-fluorouracil is very high and amounts to 30–40 %. In addition, there are many factors that can complicate the course of this undesirable phenomenon. These include the advanced age of patients, the presence of serious comorbidity and postoperative complications in patients, as well as infection with *Helicobacter pylori*. The lack of generally accepted recommendations for the prevention and treatment of damage to the lining of the stomach and duodenum during the use of chemotherapy is a serious problem in modern medical practice.

Conclusion Gastrointestinal toxicity associated with the use of 5-fluorouracil in the form of mucositis in patients with malignant neoplasms of the colon and rectosigmoid deserves close attention. The presence of damage to the mucous membrane of the stomach and duodenum in a patient requires immediate therapy, as this will improve the long-term results of the treatment of the underlying disease and ensure a high quality of life for the patient.

Keywords: 5-fluorouracil, adjuvant chemotherapy, maintenance therapy, mucositis, colon and rectosigmoid cancer

For citation:

Yakimenko Ya.A., Kutukov V.V., Antonyan V.V. et al. Erosive-ulcerative lesions of the mucous membrane of the stomach and duodenum during therapy with 5-fluorouracil. Ural medical journal. 2022;21(6): 119-127. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127>.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологических заболеваний новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела занимают ведущие позиции по заболеваемости [1–3]. Согласно статистическим данным на протяжении последнего десятилетия этот показатель неуклонно растет [1–3]. Пациенты с выявленным новообразованием ободочной кишки или ректосигмоидного отдела II–III стадии проходят длительное лечение продолжительностью от семи месяцев до года. На первом этапе больным проводится хирургическое лечение посредством радикальной операции, при которой удаляется весь опухолевый субстрат с регионарными лимфоузлами. Затем, не позднее 4-х недель после операции, паци-

ентам назначается программа адъювантной химиотерапии с целью исключения микрометастазирования и снижения риска местного рецидива. Лекарственная терапия проводится циклично, каждые 14 дней, при отсутствии противопоказаний к лечению на протяжении шести месяцев [4–6].

Неотъемлемым компонентом любой схемы цитотоксической лекарственной терапии, назначаемой при раке ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, является 5-фторурацил [1, 3–7]. Препарат представляет собой антиметаболит пиримидинового основания – урацила, входящего в состав нуклеотидов на азотистых основаниях.

Цель исследования – усовершенствование представления о возможности возникновения

эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения 5-фторурацилом больных со злокачественными опухолями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела и факторах, усугубляющих их течение, а также освещение проблемы профилактики и лечения гастроинтестинальных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск актуальных научных публикаций по ключевым словам был проведен в базах данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru и российских профильных журналах, относящихся к терапии, хирургии, гастроэнтерологии, онкологии за период с 2010 по 2022 год. Произведен отбор для анализа только полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров. Ключевыми словами для поиска служили «5-фторурацил», «адьювантная химиотерапия», «поддерживающая терапия», «мукозит», «рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела», «гастроинтестинальная токсичность», «5-fluorouracil», «adjuvant chemotherapy», «mucositis», «colon and rectosigmoid cancer», «gastrointestinal toxicity», «Helicobacter pylori». Всего было найдено 122 литературных источника, соответствующих выбранным ключевым словам, из которых для последующего анализа были отобраны 46 публикаций. Выбранные литературные данные систематизировали и в дальнейшем использовали для подготовки настоящего обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые 5-фторурацил был синтезирован в 1957 г. R. Duschinsky и соавт. в процессе работ по синтезу различных фторпиримидинов [7, 8]. С. Heidelberger и соавт. изучили свойства 5-фторурацила и обнаружили среди них противоопухолевое действие, объявив научному сообществу об открытии нового класса цитотоксических препаратов [7, 9]. Первые клинические испытания 5-фторурацила провели F. Ansfield и A. Currey в 1959 г. [7, 10]. 5-фторурацил стал первым и одним из основных препаратов в классе антиметаболитов, который применяется при широком спектре онкологических заболеваний, несмотря на 60-летнюю историю.

Период полураспада 5-фторурацила составляет до 20 минут. Этот факт стал ведущим при разработке схем лечения новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела с включением фторурацила. A. de Gramont и соавт. в 1997 г. разработали популярную схему лечения, названную по автору: лейковорин 200 мг/м² внутривенно в/в капельно в 1-й, 2-й дни; 5-фторурацил 400 мг/м² в/в струйно 1-й, 2-й дни; 5-фторурацил 600 мг/м² в/в 22-часовая инфузия 1-й, 2-й дни; каждые 2 недели [11]. Лейковорин является составной частью данного лечения, так как усиливает противоопухолевую активность 5-фторурацила за счет увеличения внутриклеточного пула фолатов и стабилизации комплекса тимидилатсинтетазы и фтордезоксисуридинмонофосфата [11].

Кроме эффективной противоопухолевой активности 5-фторурацил обладает множеством побоч-

ных действий, которым подвержены система кроветворения, печень, кожа, нервные клетки, сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы. Но чаще всего страдает слизистая оболочка желудка и кишечника [12–14]. При применении 5-фторурацила частота развития данных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта составляет около 30–40 % [12].

Воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающее вследствие проведения химиотерапии, называется мукозитом [12, 14, 15]. В патогенезе его возникновения и развития выделяют несколько фаз.

1. Иницирование. Характеризуется прямым воздействием противоопухолевых цитостатиков на слизистую и подслизистую оболочки желудочно-кишечного тракта, а именно на эпителиоциты, что приводит к высвобождению большого количества свободных кислородных радикалов.

2. Первичное повреждение. Свободные кислородные радикалы повреждают нити ДНК клеток и приводят их к гибели. В результате этого происходит активация нуклеарного фактора транскрипции, запускающего каскад реакций, высвобождающих провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1В, ИЛ-6). Они активируют апоптоз нормальной ткани и усиливают клеточное повреждение. Одновременно с этим происходит запуск экспрессии генов, которые стимулируют синтез молекул адгезии, циклооксигеназный-2 путь и ангиогенез. Все это замедляет скорость обновления эпителия, приводя к развитию атрофии слизистого и подслизистого слоев желудочно-кишечного тракта.

3. Фаза передачи сигналов и амплификации. Активация фактора транскрипции – это не единственный путь, приводящий клетки к апоптозу. Одновременно с ним свободные кислородные радикалы активируют керамидный путь за счет ферментов сфингомилиназы и керамид-синтетазы, непосредственно вызывающих апоптоз клеток. В данной фазе повышается распад фибронектина, который активирует макрофаги и матриксные металлопротеиназы, в свою очередь активирующие ФНО- α и усиливающие повреждение ткани. В результате слизистая и подслизистая оболочка желудочно-кишечного тракта существенно изменяется и повреждается, хотя визуально может выглядеть неповрежденной.

4. Изъязвление. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта подвергается эрозивным изменениям ввиду повреждения эпителиальных клеток. В результате образуются язвы, которые становятся центром размножения бактерий, особенно в столь богатой микроорганизмами среде. Происходит вторичное инфицирование, нейтрофильная инфильтрация, активация макрофагов продуктами распада бактерий, которые проникают через подслизистую оболочку. Макрофаги в свою очередь стимулируют выброс провоспалительных цитокинов и усиливают степень повреждения. Чаще всего развитие язвенных дефектов происходит на фоне глубокой нейтропении, при этом бактерии могут проникать в подслизистую оболочку, что опасно развитием бактериемии и сепсиса. Данный период наиболее богат клиническими проявлениями.

5. Реконвалесценция. Происходит восстановление скорости пролиферации и дифференцировки клеток эпителия, а также основных функций слизистой оболочки ЖКТ (барьерная, всасывающая, секреторная). Нормализуется состав микрофлоры окружающей среды. Данный период, как правило, совпадает с восстановлением показателей периферической крови. Выздоровление происходит к 15–16 дню от начала химиотерапии.

Мукозит – это одно из самых частых нежелательных явлений, развивающихся при проведении химиотерапии. Развитие данного осложнения может привести к значительным финансовым затратам. Эксперты всемирной организации здравоохранения утверждают, что около 22 % пациентов, получающих лечение по поводу солидных опухолей, у которых развился мукозит 3–4 степени, нуждаются в проведении полного парентерального питания [16]. Наличие мукозита 3–4 степени увеличивает в два раза риск перевода больного в отделение интенсивной терапии и удлиняет сроки госпитализации при проведении очередного курса цитотоксического лечения в среднем на 7 суток [16].

Так как больные с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела составляют неоднородную группу людей с разным возрастом и коморбидностью, стоит рассмотреть иные причины, влияющие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. К основным этиологическим факторам относятся нарушение режима питания, вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем), профессиональные вредности, наличие аутоинфекции и т. д. [17, 18].

Кроме рассмотренных причин, способных вызывать мукозиты изучаемых локализаций, накладывающих свой отпечаток во время цитотоксического лечения 5-фторурацилом, данное нежелательное явление отягощает наличие у больных инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [19–24]. Средняя распространенность *H. pylori* по всему миру составляет 50 %: она выявляется приблизительно у 30–35 % населения в детском возрасте и у 50–85 % во взрослой популяции [25–27]. В развивающихся странах показатель инфицированности высокий и составляет 80–90 %. К странам с более низким уровнем относятся Австралия (20 %), Северная Америка (30–40 %), Западная Европа (30–50 %) [26]. В Российской Федерации данным микроорганизмом инфицировано 78,5 %, что составляет более 112 миллионов человек [28]. *H. pylori* – грамотрицательная, спиралевидная бактерия, поражающая около половины населения земного шара, основным резервуаром которой является желудок человека. Длина микроорганизма составляет от 2,0 до 6,5 мкм. На одном из концов имеет 2–6 жгутиков, обеспечивающих штопорообразную подвижность, при помощи которой бактерия может двигаться в слизи на поверхности слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта [29, 30]. *H. pylori* – микроаэрофилы (оптимальная концентрация кислорода 3–15 %) и капнофилы (оптимальная концентрация углекислого газа 10–15 %) [29, 30]. Распространенность инфекции зависит от географического района, возраста, этнической принадлежности и социально-экономи-

ческого статуса. *H. pylori* обладает микробиологическими характеристиками, которые позволяют ей выживать в крайне неблагоприятных условиях, таких как кислая среда желудка [29–31]. Она обитает в глубине желудочных ямок и на поверхности эпителиальных клеток, в основном под защитным слоем слизи, выстилающей слизистую оболочку желудка. *H. pylori* также обнаруживается в клетках слизистой оболочки желудка. Сохранную слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки *H. pylori* не колонизирует. При частом закислении луковицы двенадцатиперстной кишки там возникают участки желудочной дисплазии, где может существовать *H. pylori*. Передача инфекции происходит в основном орально-фекальным путем, в частности через загрязненную воду и продукты питания. Возможна также орально-оральная передача, о чем свидетельствует выделение бактерии в слюне и зубном налете.

Слизистая оболочка желудка имеет барьер, который защищает эпителий от агрессивной среды и химуса внутри желудка. Он состоит из гликопротеинов, толщина которых составляет 190–300 мкм, покрывающих слой гидрокарбонатов, непосредственно прилегающий к эпителию слизистой оболочки, и называется слизисто-бикарбонатный барьер [30]. Более того, в слизи находится комплекс антимикробных факторов, включающий лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулин А и другие, препятствующие диффузии различных веществ и инфекционных агентов [30]. Но *H. pylori* удается создавать свои колонии в желудке благодаря наличию факторов патогенности.

К главному фактору патогенности бактерии относится подвижность, которая осуществляется за счет наличия жгутиков [29–31]. Жгутики представляют собой комплекс белков – флагеллинов. Они производят различные движения – плавающие, скользящие, ползающие. Это позволяет бактерии передвигаться в слизи, выстилающей желудок и проникать в межклеточные пространства [29, 30]. Движению также способствует спиралевидная форма *H. pylori*, которая обуславливает винтообразное движение [29–31].

Важнейшим фактором патогенности является адгезия *H. pylori* к эпителиальным клеткам желудка, облегчающая доступ бактерии к питательным веществам [29, 31]. S. J. Hesse с соавт. (1990 г.) изучали данное свойство бактерии при микроскопии окрашенных биоптатов слизистой желудка. Ими было установлено, что на момент фиксации не менее чем 20 % бактерий были прикреплены к эпителию [30]. Этому способствует липосахарид бактерий и специализированные адгезины OMP (outer membrane proteins, белки поверхностной мембраны) [29, 31]. OMP кодируется 32 гена в геноме *H. pylori* [29, 31]. К тому же бактерия способна образовывать биопленку, секретировав компоненты гликокаликса, что способствует выживанию в неблагоприятных условиях [29, 30]. Образованию биопленки способствуют различные факторы: благоприятная температура, показатель кислотности, микроаэрофильные условия, субингибирующие концентрации антибиотиков [29]. В исследе-

дованиях Y. Niv и соавт. выявлено умение микроорганизмов ингибировать экспрессию муцина, что влияет на консистенцию слизи желудка [20, 21]

Колоссальное значение имеет способность *H. pylori* образовывать уреазу. Она снижает кислотность окружающей среды путем нейтрализации соляной кислоты в желудке, разлагая мочевины на углекислый газ и аммиак, и образует аммиачное «облако» вокруг колонии бактерии, что обеспечивает поддержание комфортного уровня кислотности (6,0–7,0) [20, 29–31]. Она представляет собой Ni²⁺-содержащий фермент, является маркером инфекции *H. pylori* и фактором защиты микроорганизма. Уреаза снижает кислотность окружающей среды путем нейтрализации соляной кислоты в желудке, разлагая мочевины на углекислый газ и аммиак, и образует аммиачное «облако» вокруг колонии бактерии, что обеспечивает поддержание комфортного уровня кислотности (6,0–7,0) [20, 29–31]. Увеличение кислотности способствует снижению вязкости желудочного муцина, что облегчает подвижность *H. pylori* [30, 31]. А ионы аммония могут разрушать межклеточные контакты и повреждать клетки эпителия [29, 30]. Также уреазы являются сильным антигеном и могут связываться с потенциально опасными для *H. pylori* антителами, образуя комплекс антиген-антитело и удаляя его с поверхности бактериальной клетки, предотвращая ее лизис [20, 29].

Бактерии *H. pylori* обладают большим разнообразием и генетической гетерогенностью. Данная неоднородность микроорганизмов возникает не только по географическому и популяционному принципу, но и внутри одного организма. Это обосновано накоплением спонтанных точечных мутаций в генах *H. pylori*, отвечающих за адаптацию бактерии к организму человека, что способствует хроническому течению инфекции. Согласно данным исследования Garcia-Vallve S. и соавт. генетическое многообразие возникает благодаря генетическим рекомбинациям, и именно им принадлежит основная роль [29]. Наряду с этим португальские исследователи Figueiredo C. и соавт. доказали связь между уровнем инфицированности популяции и частотой гетерогенности генотипов: чем выше уровень инфицированности, тем выше процент смешанных генотипов [29].

Весь спектр данных факторов патогенности позволяет *H. pylori* проникнуть, удержаться, существовать и размножаться на поверхности и в глубине слизистой оболочки желудка. Также доказано, что наличие бактерии и продуктов ее жизнедеятельности в желудке приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки, и это является еще одним важным звеном в патогенезе инфекции [32, 33]. Возникновение этого процесса обусловлено тем, что микроорганизм нарушает плотные контакты (Т) между эпителиоцитами желудка за счет действия *СagA*-токсина и способствует перемещению высоко- и низкомолекулярных веществ по обе стороны эпителия [33]. Перемещение веществ на поверхность слизистой оболочки приводит к потере жидкости или развитию отека, а проникновение высокомолекулярных веществ внутрь, включая антигены и токсины *H. pylori*, вызывает

активацию иммунной системы, выделение медиаторов воспаления и цитокинов. В свою очередь медиаторы воспаления дополнительно увеличивают проницаемость и формируется порочный круг [33]. Данный механизм является одной из причин формирования хронического воспаления и рассматривается исследователями как возможная мишень воздействия при лечении инфекции *H. pylori*.

Впервые в 1994 г. появились рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, составленные американской ассоциацией гастроэнтерологов. Следуя их примеру, в 1996 г. были составлены первые европейские рекомендации по диагностике и терапии гастродуоденальных заболеваний больных, инфицированных данной бактерией. В рекомендациях была описана тактика ведения пациентов, показания для проведения эрадикационного лечения, а также схемы эрадикации, состоящие из трех или четырех препаратов. Для обсуждения этих вопросов экспертный совет собирался в г. Маастрихте (Нидерланды), что в дальнейшем дало название разработанным рекомендациям. Российская гастроэнтерологическая ассоциация выпустила свои материалы относительно заболеваний, связанных с *H. pylori*, только 1997 г.

Спустя четыре года возникла необходимость в пересмотре рекомендаций. В результате чего в 2000 г. выходят вторые Маастрихтские рекомендации, в которых были откорректированы показания и схемы эрадикационной терапии. Была описана стратегия эрадикации *H. pylori*: лечение рассматривалось как единое целое, состоящее из двух линий терапии. В качестве первой линии была предложена трехкомпонентная схема, при неэффективности которой назначается квадротерапия. Оптимальными сроками контроля эрадикации являлись 4–6-я неделя после окончания терапии.

В дальнейшем продолжались активные работы по детальному изучению *H. pylori*, ее свойств, факторов патогенности и гетерогенности, чувствительности бактерии к антимикробным препаратам. В 2003 г. К. И. Пюрвеева с соавт. обнаружили зависимость между генотипами *H. pylori* и наличием генов резистентности к кларитромицину при изучении неудачных случаев эрадикации [29]. В 2006 г. V. Francesco с соавт. была установлена взаимосвязь между резистентностью к кларитромицину и *сagA* и *vacA* статусом *H. pylori* методом ПЦР [29]. В 2007 г. в ОАЭ группа исследователей под руководством S. Mubarak выявили, что мутации A(2142/43)G гена резистентности к кларитромицину строго ассоциированы с генами патогенности *сagA* и *vacA* [29]. Данные исследования позволяют выделить группы больных с определенными генотипами *H. pylori*, которые будут подвержены высокому риску неэффективности эрадикационной терапии стандартными схемами лечения, и разработать мероприятия, направленные на предотвращение этого.

Так как происходило накопление новых знаний о свойствах микроорганизма, расширение спектра заболеваний, патогенетическая роль которых отводится *H. pylori*, появление данных об эффективности методов эрадикации, роста резистентности бактерии к стандартным схемам лечения, представленных в Маастрихт-2, были разработаны

новые рекомендации Маастрихт-3 (2005 г.) и Маастрихт-4 (2010 г.) [34].

В последнее десятилетие резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам увеличивается во всех странах мира [35]. Данные анализа, проводимого в мировой популяции с 2006 по 2009 г., позволили установить следующие показатели устойчивости микроорганизма: к кларитромицину – 17,2 %, метронидазолу – 26,7 %, амоксициллину – 11,2 %, тетрациклину – 5,9 %, левофлоксацину – 16,2 %, рифабутину – 1,4 %, полирезистентность – 9,6 % [35]. В 2008–2009 гг. было проведено крупное многоцентровое исследование в Европе, результаты которого показали высокую резистентность бактерии к метронидазолу – 34,9 %, ниже к кларитромицину – 17,5 % и левофлоксацину – 14,1 %, а устойчивость к амоксициллину и тетрациклину около 1 % [36]. Группа исследователей под руководством F. Megraud провела анализ 20 исследований в Европе, изучавших эффективность стандартной трехкомпонентной терапии, применяемой в 1-й линии, при лечении 2751 больного. При чувствительности штамма *H. pylori* к кларитромицину частота эффективной эрадикации составляла 88 %, а при устойчивости – только 18 % [36]. Всемирная организация здравоохранения внесла кларитромицинрезистентную *H. pylori* в класс бактерий, который представляет наибольшую опасность для здоровья человека [33]. В настоящее время более актуальной проблемой является полирезистентность штаммов *H. pylori*. Широкое распространение данных штаммов бактерий будет являться причиной неэффективности эрадикационной терапии, что также требует разработки новых схем лечения *H. pylori* [36].

Осенью 2016 г. был опубликован новый Маастрихтский консенсус – пятый (Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report) [37, 38]. Он состоит из пяти частей, каждая из которых рассматривает отдельную тему, связанную с *H. pylori*: показания/ассоциации, диагностика, лечение, профилактика, взаимосвязь с желудочной микрофлорой. По данным консенсуса гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, является инфекционным заболеванием вне зависимости от симптомов и осложнений. Для выявления микроорганизма предпочтительными остаются неинвазивные методы диагностики. Акцент поставлен на лечении штаммов бактерий, резистентных к кларитромицину, оптимальной длительности эрадикационной терапии. [35, 37, 38].

В 2016 г. были опубликованы данные метаанализа, проведенного L.V. McFarland с соавт. по результатам 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2730 человек, в которых использовались мультиштабные и мультивидовые пробиотики с целью эрадикации [35, 39]. В нем доказано улучшение результатов эрадикации, снижение частоты нежелательных явлений и частоты возникновения антибиотик-ассоциированной диареи. В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых» (редакция 2018 г.) в схемы эрадикации включены пробиотики, в том числе комбинированные, содержа-

щие *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. Rhamnosus*, с целью повышения ее эффективности и снижения частоты развития нежелательных явлений, среди которых возникновение *C.difficile*-ассоциированной болезни [37].

Резюмируя, можно сделать вывод, что лечение инфекции *H. pylori* показано всем инфицированным для ликвидации воспаления слизистой оболочки желудка, предупреждения дальнейшего развития процесса до стадии эрозии, язвы, атрофии. Более актуален этот вопрос среди больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, получающих адьювантную лекарственную терапию с включением 5-фторурацила, что связано с большим риском возникновения гастроинтестинальной токсичности, лечение которой усложняется и затягивается (замедляется) у *H. pylori*-инфицированных больных. Также сложности в проведении данного лечения возникают в связи с преклонным возрастом больных, наличия у них серьезных сопутствующих заболеваний или послеоперационных осложнений.

Эффективность лечения злокачественных новообразований зависит от строгого соблюдения разработанных схем противоопухолевой терапии, а главное – сроков введения и доз цитостатиков. Развитие мукозитов у пациентов является причиной редуцирования доз препаратов и увеличения интервалов между курсами лечения, что снижает его эффективность.

Рассматриваемую проблему усугубляет отсутствие общепризнанных методов и рекомендаций по профилактике и лечению гастроинтестинальных мукозитов.

В рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO 2021 г.) по профилактике и лечению мукозитов желудочно-кишечного тракта не предоставлена информация по профилактике воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Но есть некоторые сведения по их лечению. К ним относятся: адекватная гидратация, прием пищи в жидком и полужидком виде (при необходимости установка желудочного зонда), антибиотикотерапия при возникновении инфекции, вызванной патогенной флорой [12].

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии 2015 г. опубликована единственная рекомендация, касающаяся мукозитов желудочно-кишечного тракта при проведении стандартной химиотерапии [40]: ранитидин или омепразол перорально рекомендуются для профилактики болей в эпигастрии после лечения стандартными дозами циклофосфамида, метотрексата и 5-фторурацила или лечения 5-фторурацилом с включением фолиевой кислоты или без нее.

В руководстве по лечению мукозитов 2019/2020 Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (MASCC) в партнерстве с Международным обществом оральной онкологии (ISOO), а также в клинических рекомендациях общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии 2021/2022 (RASSC) отсутствуют данные по профилактике и лечению гастроинтестинальных мукозитов, вызванных химиотерапией [41, 42].

Разработка методов профилактики и лечения гастроинтестинальной токсичности во время проведения химиотерапии является актуальной проблемой среди современных ученых.

D. Thorpe в 2019 г. опубликовал статью, в которой поделился выводами о влиянии секреции муцина на развитие желудочно-кишечных мукозитов. Автор полагает, что большое содержание муцина на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта предотвращает развитие воспаления и уменьшает повреждения, вызванные мукозитом. Поэтому влияние на экспрессию муцина до и во время цитотоксического лечения может стать ключевым фактором для снижения тяжести данного нежелательного явления [43].

Группа бразильских ученых под руководством А. С. Medeiros в 2018 г. поделилась своим опытом назначения симвастатина для профилактики развития желудочно-кишечных мукозитов на фоне применения химиотерапии с включением 5-фторурацила у крыс. Исследователи пришли к выводу, что применение симвастатина и фармакологической группы статинов в целом ослабляет проявления желудочно-кишечного мукозита в модели на животных [44].

Корейские исследователи во главе с L. Deng опубликовали в апреле 2022 г. результаты своей работы, в которой изучали эффективность средства китайской народной медицины Simotang, состоящее из натуральных растений, в лечении желудочно-кишечных побочных эффектов после химиотерапии [45]. Было обнаружено, что препа-

рат эффективно уменьшает желудочно-кишечный мукозит после цитотоксического лечения путем снижения воспаления и уплотнения эпителиальных клеток кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак представляет собой серьезную проблему общественного здоровья. Сложности в проведении противоопухолевого лечения возникают ввиду отсутствия общепринятых методов по профилактике мукозитов со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки при применении 5-фторурацила, являющегося неотъемлемой составной частью любой схемы терапии, применяемой при новообразованиях ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Значение данной темы возрастает в связи с широкой распространенностью Н. pylori, отсутствием высокоэффективных режимов ее эрадикации, а также большой резистентности к стандартным методам лечения. Следовательно, проблема является актуальной в современной медицине и требует изучения и разработки методов профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих лекарственное лечение с включением 5-фторурацила, что позволит улучшить отсроченные результаты противоопухолевого лечения посредством его полного и своевременного проведения, а также сохранить высокое качество жизни больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Blondy S, David V, Verdier M. et al. Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes. *Cancer Sci.* 2020;111(9):3142–3154. <https://doi.org/10.1111/cas.14532>.
2. Xie P, Mo J, Liu J. et al. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update. *Cell Oncol.* 2020;43(6):989–1001. <https://doi.org/10.1007/s13402-020-00529-1>.
3. Zheng Y, Wang Z.Z. Interpretation of global colorectal cancer statistics. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2021;42(1):149–152. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20200401-00495>.
4. Демидов Д.А. Колоректальный рак и рак прямой кишки: учебное пособие. Екатеринбург: Издательство УГМУ, 2016. 7 с.
5. Федянин М.Ю. с соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):330–372.
6. Grothey A., Venook A.P. Optimizing adjuvant therapy for localized colon cancer and treatment selection in advanced colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5S):611–615. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0038>.
7. Сафаев Р. Д., Бабский В.И., Сукирко В.А., Хилько В.С. Роль фторпиримидиновых препаратов в онкологической практике. Аналитический обзор. *Oncology. Ru.* 2007;4(1):2–11.
8. Jordan V.C. A retrospective: on clinical studies with 5-fluorouracil. *Cancer Research.* 2016;76(4):767–768. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0150>.
9. Gmeiner W.H. Chemistry of fluorinated pyrimidines in the era of personalized medicine. *Molecules.* 2020;25(15):3438. <https://doi.org/10.3390/molecules25153438>.
10. Bukkitgar S.D., Shetti N.P. Electrochemical behavior of anticancer drug 5-fluorouracil at carbon paste electrode and its analytical application. *Journal of Analytical Science and Technology.* 2016;7(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s40543-015-0080-3>.
11. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки. Современная онкология. 2010;12(2):18–24.
12. Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю. с соавт. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-2):224–232.
13. Karthikeyan K., Babu S.M., Shaji S. et al. Case report on 5-fluorouracil induced cerebrovascular accident. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(4):1016–1019. <https://doi.org/10.1177%2F1078155220954900>.
14. Savassi B., Cordeiro B.F., Silva S.H. et al. Lyophilized Symbiotic Mitigates Mucositis Induced by 5-Fluorouracil. *Front Pharmacol.* 2021;12. <https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2021.755871>.
15. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями. Онкогематология. 2020;15(3):107–127.
16. Саржевский В.О., Смирнова Е.Г. Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2012;7(3):123–128.

17. Костюкевич О.И., Карнута Г.Г. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике. Российский медицинский журнал. 2016;24(17):1153–1157.
18. Ройтберг Г.Е., Струтинский А.В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учебное пособие. М.: Издательство МЕДпресс-информ, 2018. 556 с.
19. Борозан Т., Алуки Н. Аспекты влияния *Helicobacter pylori* на организм человека. Materialele conferinței științifice a studenților. 2019:16–20. https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/86032.
20. Выдрин Т.Н. Роль *Helicobacter pylori* в этиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2017;2:15–17.
21. Niv Y. *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21(31):9430. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v21.i31.9430>.
22. Chang W.L., Yeh Y.C., Sheu B.S. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. Journal of biomedical science. 2018;25(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0466-9>.
23. Šterbenc A., Jarc E., Poljak M., Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. World J Gastroenterol. 2019;25(33):4870. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v25.i33.4870>.
24. Голубкина Е.В., Камнева Н.В., Умерова А.Р. Роль *saqA* гена в диагностике ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Астраханский медицинский журнал. 2017;12(2):8–14.
25. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А. с соавт. Проблемы оптимизации лечения инфекции *Helicobacter pylori*. I Международный конгресс кардиологов и терапевтов: сб. науч. тр., Минск, 12–13 мая 2016 г.; под ред. Н. П. Митьковской. Минск: Капитал Принт, 2016. С. 290–302.
26. Габибов Р.С., Дадамов Р.А., Ахмедов Т.С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Доказательная гастроэнтерология. 2017;6(4):20–24.
27. Голубкина Е.В., Левитан Б.Н., Умерова А.Р., Камнева Н.В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза. Астраханский медицинский журнал. 2018;13(2):6–16. <https://doi.org/10.17021/2018.13.2.6.16>.
28. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. Терапевтический архив. 2020;92(11):24–30.
29. Исаева Г.Ш., Валиева Р.И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(1):14–23.
30. Поздеев О.К., Поздеева А.О., Валеева Ю.В., Гуляев П.Е. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации. Инфекция и иммунитет. 2018;8(3):273–283.
31. Исаева Г.Ш., Исаева Р.А. Геном *Helicobacter pylori* и патогенность. Бактериология. 2021;6(1):37–47. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2021-1-37-47>.
32. Ji R., Wang P., Kou G.-J. et al. Impaired gastric mucosal integrity identified by confocal endomicroscopy in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(1):e13719. <https://doi.org/10.1111/nmo.13719>.
33. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. с соавт. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):121–127.
34. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии. Практическая медицина. 2012;3(58):7–10.
35. Ивашкин В.Т., Алексеева О.П., Барановский А.Ю. с соавт. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(3):33–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38>.
36. Неумоина М.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В. с соавт. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции. Анализ риска здоровью. 2020;2:175–184.
37. Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017;66(1):6–30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
38. Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Маастрихтский консенсус – 5: аналитический обзор положений. Гастроэнтерология. 2017;51(1):36–45.
39. McFarland L.V., Huang Y., Wang L., Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. United European gastroenterol J. 2016;4(4):546–561. <https://doi.org/10.1177%2F2050640615617358>.
40. Peterson D.E., Boers-Doets C.B., Bensadoun R.J. et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol. 2015;26:v139–v151. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>.
41. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Клясова Г.А. с соавт. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. М.: АБВ-пресс; 2021. 239 с.
42. Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126(19):4423–4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>.
43. Thorpe D. The role of mucins in mucositis. Curr Opin Support Palliat Care. 2019;13(2):114–118. <https://doi.org/10.1097/spc.0000000000000423>.
44. Medeiros A.C., Azevedo I.M., Lima M.L. et al. Effects of simvastatin on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats. Rev Col Bras Cir. 2018;45(5):e1968. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181968>.
45. Deng L., Zhou X., Lan Zh. et al. Simotang Alleviates the Gastrointestinal Side Effects of Chemotherapy by Altering Gut Microbiota. J Microbiol Biotechnol. 2022;32(4):405–418. <https://doi.org/10.4014/jmb.2110.10018>.
46. Повалев А.В. Лечебно-диагностический алгоритм при эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечениях у больных групп риска: дис. ... докт. мед. наук. 2020. 215 с.

Сведения об авторах

Сведения об авторах:

Ярославна Александровна Якименко – аспирант;	Yaroslavna A. Yakimenko – Post-graduate student;
Владимир Владимирович Кутуков – доктор медицинских наук, профессор;	Vladimir V. Kutukov – Doctor of Science (Medicine), Professor;
Виталина Викторовна Антонян – доктор медицинских наук, доцент;	Vitalina V. Antonyan – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
Светлана Павловна Гаврилова – заведующая химиотерапевтическим отделением;	Svetlana P. Gavrilova – Head of the Chemotherapy Department;
Эльвира Равильевна Гасанова – заместитель главного врача по медицинской части;	Elvira R. Gasanova – Deputy Chief Physician for Medical Affairs;
Дмитрий Николаевич Богомолов – заведующий эндоскопическим отделением;	Dmitriy N. Bogomolov – Head of the Endoscopic Department;
Марат Алилович Газиев – заведующий торакальным отделением.	Marat A. Gaziev – Head of the thoracic department.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 17.08.2022; одобрена после рецензирования 23.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 17.08.2022; approved after reviewing 23.08.2022; accepted for publication 08.11.2022