

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.33-06-084:615.065

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.17021/2712-8164-2023-4-47-54

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

*Ярославна Александровна Якименко^{1,2}, Владимир Владимирович Кутуков^{1,2},
Виталина Викторовна Антонян¹, Дмитрий Николаевич Богомолов²,
Марат Алилович Газиев^{1,2}

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

² Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия.

Аннотация. Гастроинтестинальная токсичность является важной проблемой при проведении противоопухолевой терапии злокачественных новообразований различных локализаций. Одним из препаратов, который чаще всего вызывает повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, является 5-фторурацил. Длительная системная терапия, содержащая 5-фторурацил, проводится больным с колоректальным раком II–III стадии после радикальной операции с целью эрадикации микрометастазов. Соблюдение дозового режима и сроков введения цитостатика, согласно схеме химиотерапевтического лечения, является главным фактором для достижения максимального эффекта противоопухолевой терапии, улучшения ее отсроченных результатов, поддержания высокого качества жизни больного. Поэтому изучение закономерностей возникновения гастроинтестинальной токсичности, факторов ее риска, разработка методов профилактики и лечения развившихся нежелательных явлений является актуальным вопросом.

Ключевые слова: гастроинтестинальная токсичность, 5-фторурацил, колоректальный рак, поддерживающая терапия

Для цитирования: Якименко Я. А., Кутуков В. В., Антонян В. В., Богомолов Д. Н., Газиев М. А. Профилактика и лечение повреждений слизистой оболочки желудка на фоне системной терапии 5-фторурацилом // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т. 4, № 4. С. 47–54. doi: 10.17021/2712-8164-2023-4-47-54.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

PREVENTION AND TREATMENT OF DAMAGE TO THE GASTRIC MUCOSA DURING SYSTEMIC THERAPY WITH 5-FLUOROURACIL

Yaroslavna A. Yakimenko^{1,2}, Vladimir V. Kutukov^{1,2}, Vitalina V. Antonyan¹,
Dmitriy N. Bogomolov², Marat A. Gaziev^{1,2}

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia

Abstract. Gastrointestinal toxicity is an important problem in antitumor therapy of malignant neoplasms of various localizations. One of the drugs that most often causes damage to the mucous membrane of the gastrointestinal tract is 5-fluorouracil. Long-term systemic therapy containing 5-fluorouracil is carried out in patients with stage II-III colorectal cancer after radical surgery to eradicate micrometastases. Compliance with

* © Якименко Я.А., Кутуков В.В., Антонян В.В.,
Богомолов Д.Н., Газиев М.А., 2023

the dose regimen and timing of cytostatic administration according to the chemotherapy regimen is the main aspect for achieving the maximum effect of anticancer therapy, improving its long-term results, and maintaining a high quality of life for the patient. The study of the patterns of occurrence of gastrointestinal toxicity, its risk factors, the development of methods for the prevention and treatment of developed adverse events is a topical issue among modern scientists.

Keywords: gastrointestinal toxicity, 5-fluorouracil, colorectal cancer, maintenance therapy.

For citation: Yakimenko Ya. A., Kutukov V. V., Antonyan V. V., Bogomolov D. N., Gaziev M. A. Prevention and treatment of damage to the gastric mucosa during systemic therapy with 5-fluorouracil // Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2023; 4 (4): 47–54. doi: 10.17021/2712-8164-2023-4-47-54. (In Russ.).

Введение. Колоректальный рак (КР) является одним из наиболее опасных и распространенных онкологических заболеваний в мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. КР являлся вторым по количеству случаев рака в мире. В России в 2019 г. КР занимал третье место по частоте встречаемости среди остальных онкологических заболеваний [1].

Лечение КР зависит от стадии и распространенности опухоли, от общего состояния здоровья пациента и наличия сопутствующих заболеваний. Больные с впервые выявленным новообразованием ободочной кишки или ректосигмоидного отдела II–III стадии проходят длительное лечение – продолжительностью от 7 месяцев до года, которое включает в себя хирургическое удаление опухоли, а также проведение химиотерапии [2].

Кроме положительного цитотоксического эффекта комплексное противоопухолевое лечение зачастую сопряжено с высоким риском возникновения различных нежелательных явлений. К наиболее распространенным побочным эффектам относят: тошноту, рвоту, диарею, потерю волос, снижение иммунитета, а также повышение риска развития инфекций и кровотечений. В случае, если токсичность лечения становится сильно выраженной и достигает 3–4 степени, врачам приходится изменять режим лечения или прерывать курс химиотерапии на определенный период времени, что ведет к снижению эффективности радикального лечения злокачественного новообразования.

Особенности применения 5-фторурацила у онкологических больных.

Один из основных препаратов, используемых при химиотерапии КР, – 5-фторурацил [1, 2], который представляет собой антиметаболит пиримидинового основания – урацила, входящего в состав нуклеотидов на азотистых основаниях. Однако, кроме опухолевых клеток, 5-фторурацил влияет и на нормальные клетки организма, в том числе на клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Гастроинтестинальная токсичность – один из наиболее распространенных побочных эффектов при применении 5-фторурацила в лечении онкологических заболеваний. Этот лекарственный препарат оказывает токсическое воздействие на слизистую оболочку желудка и кишечника, вызывая различные нарушения [3].

Основными проявлениями гастроинтестинальной токсичности 5-фторурацила являются тошнота, рвота, диарея, боли в животе и нарушение аппетита. Кроме того, препарат может вызывать эрозивно-язвенные поражения и кровотечения ЖКТ, что может стать опасным и потребовать дополнительного контроля и лечения. Выраженность токсичности напрямую зависит от дозы вводимого 5-фторурацила, способа применения и продолжительности лечения. Согласно исследованию, опубликованному в журнале «Seminars in Oncology», частота развития гастроинтестинальной токсичности составляет около 10–40 % при применении 5-фторурацила в монотерапии и увеличивается до 60–70 % при комбинации с другими противоопухолевыми препаратами [4]. Другое исследование, опубликованное в журнале «Journal of Clinical Oncology», также подтверждает высокую частоту гастроинтестинальных осложнений при использовании 5-фторурацила в лечении рака толстой кишки. По данным этой работы, до 60 % пациентов, получающих 5-фторурацил, могут иметь симптомы, связанные с гастроинтестинальной токсичностью [5]. Результаты исследований показали, что, как правило, симптомы развиваются в первые дни после начала лечения и достигают максимальной выраженности в течение первых двух недель. Резюмируя, можно сделать вывод о том, что частота развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ при применении 5-фторурацила в среднем составляет около 30–40 % [6].

Воспаление слизистой оболочки желудка и кишечника, возникающее вследствие проведения химиотерапии, называется мукозитом [6]. В патогенезе его возникновения и развития выделяют несколько фаз.

1. Иницирование. Характеризуется прямым воздействием противоопухолевых цитостатиков на слизистую и подслизистую оболочки ЖКТ, 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 слизистой и подслизистой слоев ЖКТ.

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 сфингомиелиназы 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 ЖКТ существенно изменяется и повреждается, хотя визуально может выглядеть неповрежденной.

4. Изъязвление. Слизистая оболочка ЖКТ 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.

Так как больные с КР составляют неоднородную группу людей разного возраста и разной коморбидности, стоит рассмотреть иные причины, влияющие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. К основным этиологическим факторам относят нарушение режима питания, вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем), профессиональные вредности, наличие аутоинфекции и т.д. [7]. Стоит отметить, что перед назначением адьювантной химиотерапии, содержащей 5-фторурацил, всем больным проводится обширное хирургическое вмешательство, направленное на удаление первичной опухоли кишечника и регионарных лимфатических узлов. Это является фактором риска возникновения послеоперационных стрессовых эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, вероятность появления которых достигает 80 % [8].

Кроме рассмотренных причин, способных вызывать мукозиты и накладывающих отпечаток во время цитотоксического лечения 5-фторурацилом, данное нежелательное явление отягощает наличие у больных инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [9–12]. 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 [13]. В Российской Федерации данным микроорганизмом инфицировано 78,5 %, что составляет более 112 млн человек [14].

Все перечисленные факторы и высокая частота их распространенности среди населения говорят о том, что разработка методов профилактики и лечения гастроинтестинальной токсичности во время проведения химиотерапии является актуальной проблемой.

D. Thогre в 2019 г. опубликовал статью, в которой представил свои выводы о том, как секреция муцина влияет на развитие мукозитов ЖКТ. По мнению автора, высокое содержание муцина на поверхности слизистой может предупредить возникновение воспаления и уменьшить повреждения, вызванные мукозитом. Следовательно, контроль экспрессии муцина до и во время цитотоксической терапии может стать важным фактором для снижения тяжести данного нежелательного явления [15].

Группа бразильских ученых под руководством А.С. Medeiros в 2018 г. поделилась опытом назначения симвастатина для профилактики развития желудочно-кишечных мукозитов на фоне применения

химиотерапии с включением 5-фторурацила у крыс. Исследователи пришли к выводу о том, что применение симвастатина и фармакологической группы статинов в целом ослабляет проявления желудочно-кишечного мукозита в модели на животных [16].

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования, посвященного изучению влияния 5-фторурацила на слизистую оболочку желудка на моделях крыс и возможности использования имбиря для их лечения. По окончании эксперимента ученые сделали заключение о том, что 5-фторурацил оказывает выраженное негативное воздействие на клетки желудка, вызывая их повреждение. В группе крыс, которым вводили водный раствор имбиря перорально, реже диагностировали повреждения слизистой оболочки желудка, что свидетельствует о возможности его применения как метода профилактики поражений слизистой оболочки желудка при терапии 5-фторурацилом [17].

В апреле 2022 г. группа корейских исследователей под руководством L. Deng опубликовала результаты исследования, в котором была изучена эффективность китайского препарата Simotang, созданного на основе натуральных растительных компонентов, в лечении побочных эффектов, которые возникают в ЖКТ после химиотерапии [18, 19]. Исследование показало, что препарат успешно борется с мукозитами пищеварительного тракта, способствуя уменьшению воспаления и избавляя пациентов от повреждения эпителиальных клеток кишечника.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о необходимости тщательного наблюдения за пациентами, получающими 5-фторурацил, с целью своевременного выявления поражений желудка и кишечника и принятия соответствующих мер. Врачи должны учитывать высокий риск развития гастроинтестинальной токсичности при назначении данного препарата и проводить необходимые корректировки лечения в зависимости от тяжести симптомов.

Клиническое наблюдение.

Пациентка З., 73 года. В плановом порядке госпитализирована в отделение химиотерапии для проведения заключительного курса адъювантной химиотерапии, с включением 5-фторурацила, с жалобами на общую слабость.

Из анамнеза заболевания выявлено: впервые обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства в Ставропольском крае 10 месяцев назад с жалобами на дискомфорт в области живота, жидкий стул до 5 раз в сутки. Симптоматическое лечение, проводимое гастроэнтерологом, было неэффективным.

Большой проведено комплексное обследование, во время которого при колоноскопии обнаружено стенозирующее образование с распадом в ректосигмоидном отделе толстого кишечника (suspicio cancer). При проведении компьютерной томографии брюшной полости и грудной клетки данных об отдаленной метастатической патологии не получено. Проведена фиброгастродуоденоскопия, при которой обнаружены признаки поверхностного гастрита вне обострения. С учетом полученных результатов инструментального исследования пациентка была направлена на дообследование и лечение в Астраханский онкологический клинический диспансер с предварительным диагнозом: «Suspicio cancer ректосигмоидного отдела толстого кишечника».

В условиях абдоминального хирургического отделения Астраханского клинического онкологического диспансера выполнена операция: нервосберегающая передняя резекция прямой кишки. Из протокола операции: при ревизии брюшной полости выявлена опухоль ректосигмоидного отдела кишки протяженностью около 5 см, стенозирующая просвет кишки. Отдаленной метастатической патологии не найдено. Отмечена анатомическая особенность – невыраженность мезоректальной клетчатки и наличие собственной брыжейки верхнеампулярного отдела прямой кишки. Выполнена мобилизация ректосигмоидного отдела кишки, верхнеампулярного отдела прямой кишки, сигмовидной кишки с перевязкой нижнебрыжеечных сосудов. В ходе мобилизации произведено прецизионное выделение и сохранение элементов вегетативной нервной системы таза (гипогастральные нервы и их ветви). Произведена нервосберегающая передняя резекция прямой кишки с наложением толстокишечного анастомоза конец в конец двухрядным швом с использованием атравматического шовного материала. Препарат: рак толстой кишки, клетчатка с лимфоузлами. Получен результат планового прижизненного патологоанатомического исследования операционного материала: в кишке умеренно-дифференцированная аденокарцинома, в 8 исследованных лимфатических узлах метастазов не выявлено.

Большая обсуждена онкологическим консилиумом: выставлен окончательный патоморфологический диагноз: «Рак ректосигмоидного отдела толстой кишки IIВ стадия (pT4aN0M0)». Состояние после хирургического лечения». Выработана тактика дальнейшего лечения: адъювантная химиотерапия по схеме De Gramont (кальция фолиат 400 мг/м² в 1 день + фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1 день + фторурацил 2 400 мг/м² (по 1 200 мг/м² в сутки) 46-часовая инфузия в 1–2 дни; цикл – 14 дней) на

протяжении 6 месяцев. Назначена плановая госпитализация для проведения цитотоксического лечения через 28 дней после проведенной радикальной операции.

На 20 сутки после операции у больной возникли следующие симптомы: дискомфорт в эпигастрии, изжога после приема пищи, незначительная тошнота. Амбулаторно выполнена фиброгастродуоденоскопия (при помощи фиброгастроскопа «Olympus GIF-H180» (Olympus, Япония), при которой выявлены признаки *H. pylori*-ассоциированного гастрита с атрофией слизистой лёгкой степени, аксиальной хиатальной грыжи, рефлюкс-эзофагита, а также в проекции кардиоэзофагеального перехода эрозивного дефекта (диагностику инфицированности *H. pylori* проводили с помощью быстрого уреазного теста (БИОНИТ Экспресс-тест *Helicobacter pylori* «UFT300», («Biohit Oyj», Финляндия).

Наличие данных симптомов и результатов фиброгастродуоденоскопии стало причиной отсрочки начала адъювантной химиотерапии, содержащей 5-фторурацил, ввиду ее гастротоксичности. Пациентке назначена противовоспалительная и гастропротективная терапия по разработанной схеме, которая содержит: амоксициллин, джозамицин, рабепразол, ребамипид и пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZI 7648.

Лечение проводилось амбулаторно под контролем гастроэнтеролога. На 10 сутки после начала противовоспалительной терапии симптомы купировались. Продолжена гастропротективная терапия с применением рабепразола и ребамипида согласно разработанной схеме, так как пациентке предстояло длительное противоопухолевое лечение, негативно влияющее на слизистую оболочку ЖКТ. Отсрочка начала адъювантной лекарственной терапии составила 20 дней.

На 49 сутки после оперативного вмешательства начато цитотоксическое лечение по схеме De Gramont. Введение лейковорина и 5-фторурацила производилось в дозировках, соответствующих схеме лечения, каждые 14 дней. Причин к отсрочке очередных курсов химиотерапии не возникало.

Больной было проведено определение антигена *H. pylori* в кале через 28 дней после окончания курса эрадикации при помощи иммунохроматографии на тест-системе «Novamed» («Novamed», Израиль). По данным исследования, антиген *H. pylori* в кале не определялся, что свидетельствовало об успешной эрадикации бактерии.

После проведения 6 курса противоопухолевого лечения у пациентки появилась незначительная изжога после приема пищи. Учитывая наличие у больной в анамнезе эрозии желудка, выполнена фиброгастродуоденоскопия, при которой обнаружены признаки хронического гастрита с атрофией слизистой лёгкой степени, аксиальной хиатальной грыжи, неэрозивного рефлюкс-эзофагита (ранее обнаруженная эрозия заэпителизировалась). Можно сделать вывод о том, что ранее проводимое противовоспалительное и продолжающееся гастропротективное лечение эффективно даже на фоне терапии гастроинтестинальнотоксичным препаратом 5-фторурацилом.

Пациентке продолжено противоопухолевое лечение по схеме De Gramont. Поводов для переноса сроков введения очередного курса адъювантной химиотерапии, включающей 5-фторурацил, не возникло. В условиях химиотерапевтического отделения Астраханского клинического онкологического диспансера проведено 11 курсов цитотоксического лечения.

За время госпитализации больной проведен 12-й заключительный курс адъювантной химиотерапии. Радикальное комплексное лечение завершено. Рекомендовано диспансерное наблюдение у онколога по месту жительства согласно общепринятым стандартам.

На протяжении всей программы химиотерапии из нежелательных явлений у пациентки возникла изжога после 6 курса, которая появлялась 2–3 раза в неделю после приема пищи и сохранялась до конца противоопухолевого лечения. При этом, по данным фиброгастродуоденоскопии, отсутствовали признаки повреждений слизистой оболочки ЖКТ.

Заключение. Гастроинтестинальная токсичность, возникающая во время системной химиотерапии, которая включает в себя 5-фторурацил, при лечении колоректального рака, остается значительным бременем для пациентов. Оно снижает качество жизни больных и влияет на своевременное введение оптимальных доз препарата для эффективного лечения онкологического заболевания. Профилактика и лечение развившейся гастроинтестинальной токсичности является сложной задачей, требующей командной работы онколога, гастроэнтеролога, химиотерапевта. На сегодняшний день не существует четко разработанного алгоритма ведения данной категории больных. Все перечисленное обуславливает необходимость изучения и разработки новых способов профилактики и лечения поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Наличие этих инноваций даст возможность полного и своевременного проведения химиотерапии с включением 5-фторурацила, что повлечет за собой улучшение отсроченных результатов противоопухолевого лечения и поддержание высокого качества жизни больных.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Blondy S., David V., Verdier M., MATHONNET M., Perraud A., Christou N. Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes // *Cancer Science*. 2020. Vol. 111 (9). P. 3142–3154. doi: 10.1111/cas.14532.
2. Федянин М. Ю., Ачкасов С. И., Болотина Л. В., Гладков О. А., Глебовская В. В., Гордеев С. С., Карачун А. М., Козлов Н. А., Любченко Л. Н., Малихова О. А., Мамедли З. З., Медведева Б. М., Обухова О. А., Петров А. С., Подлужный Д. В., Проценко С. А., Рыжков А. Д., Рыков И. В., Сидоров Д. В., Трякин А. А., Цуканов А. С., Шельгин Ю. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // *Злокачественные опухоли*. 2021. № 11 (3s2-1). С. 330–372.
3. Семиглазова Т. Ю., Беляк Н. П., Владимиров Л. Ю., Корниецкая А. Л., Королева И. А., Нечаева М. Н., Раджабова З. А., Телетаева Г. М., Ткаченко Е. В. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов. // *Злокачественные опухоли*. 2021. № 11 (3s2-2). С. 224–232.
4. Mitchell E. P. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents // *Semin Oncol*. 2006. Vol. 33 (1). P. 106–20. doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.12.001.
5. Goldberg R. M., Sargent D. J., Morton R. F., Fuchs C. S., Ramanathan R. K., Williamson S. K., Findlay B. P., Pitot H. C., Alberts S. R. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer // *Journal of Clinical Oncology*. 2004. Vol. 22 (1). P. 23–30. doi: 10.1200/JCO.2004.09.046.
6. Sougiannis A. T., VanderVeen B. N., Davis J. M., Fan D., Murphy E. A. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2021. Vol. 320 (5). P. 712–719. doi: 10.1152/ajpgi.00380.2020
7. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения : учебное пособие. М. : МЕДпресс-информ. 2018. 560 с.
8. Батырова А. Н., Бердалина Г. С. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны при стрессовых ситуациях (операциях, травме и шоке) и тяжелых заболеваниях внутренних органов (обзор литературы) // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2014. № 1. С. 9–11.
9. Якименко Я. А., Кутуков В. В., Антонян В. В. Влияние 5-фторурацила на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медицине*. 2022. № 6 (21). С. 71–72.
10. 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. Vol. 25 (1). P. 1–9. doi: 10.1186/s12929-018-0466-9.
11. Терещенко В. С., Жестков А. В., Железнова Е. А., Савинова Т. А., Лямин А. В. Разнообразие микрофлоры желудка : роль в норме и патологии // *Астраханский медицинский журнал*. 2022. № 17 (2). С. 21–28.
12. 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). С. 8–14.
13. Габитов 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). С. 20–24.
14. 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). С. 24–30.
15. Thorpe D. The role of mucins in mucositis // *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019. Vol. 13 (2). P. 114–118. doi: 10.1097/spc.0000000000000423.
16. Medeiros A. C., Azevedo I. M., Lima M. L., Araújo Filho I., Moreira M. D. Effects of simvastatin on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats // *Rev Col Bras Cir*. 2018. Vol. 45 (5). P. 1968. doi: 10.1590/0100-6991e-20181968.

17. Bashandy M., Noya D. Light and Electron Microscopic Studies on the Possible Protective Effect of Ginger on the Gastric Fundic Mucosa of Adult Male Albino Rats Treated with 5- Fluorouracil // *Egyptian Journal of Histology*. 2020. Vol. 43 (1). P. 36–50. doi: 10.21608/ejh.2019.7935.1089.

18. Deng L., Zhou X., Lan Zh., Tang K., Zhu X., Mo X., Zhao Z., Zhao Z., Wu M. Simotang Alleviates the Gastrointestinal Side Effects of Chemotherapy by Altering Gut Microbiota // *J Microbiol Biotechnol*. 2022. Vol. 32 (4). P. 405–418. doi: 10.4014/jmb.2110.10018.

19. Якименко Я. А., Кутуков В. В., Антонян В. В., Гаврилова С. П., Гасанова Э. Р., Богомолов Д. Н., Газиев М. А. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время терапии 5-фторурацилом // *Уральский медицинский журнал*. 2022. № 21 (6). С. 119–127. doi: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127.

References

1. Blondy S., David V., Verdier M., Mathonnet M., Perraud A., Christou N. Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes. *Cancer Science*. 2020; 111(9): 3142–3154. doi: 10.1111/cas.14532.

2. Fedyanin M. Yu., Achkasov S. I., Bolotina L. V., Gladkov O. A., Glebovskaya V. V., Gordeev S. S., Karachun A. M., Kozlov N. A., Lyubchenko L. N., Malikhova O. A., Mamedli Z. Z., Medvedeva B. M., Obukhova O. A., Petrov A. S., Podluzhnyi D. V., Protsenko S. A., Ryzhkov A. D., Rykov I. V., Sidorov D. V., Tryakin A. A., Tsukanov A. S., Shelygin Yu. A. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and rectosigmoid junction. *Malignant tumours*. 2021; 11(3s2-1): 330–372. (In Russ.). doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-22.

3. Semiglazova T. Yu., Belyak N. P., Vladimirova L. Yu., Kornietzkaya A. L., Koroleva I. A., Nechaeva M. N., Radzhabova Z. A., Teletaeva G. M., Tkachenko E. V. Practical recommendations for the treatment and prevention of mucositis. *Malignant tumours*. 2021; 11(3s2-2): 224–232. (In Russ.).

4. Mitchell E.P. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol*. 2006; 33 (1): 106–20. doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.12.001.

5. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F., Fuchs C.S., Ramanathan R.K., Williamson S.K., Findlay B.P., Pitot H.C., Alberts S.R. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22 (1): 23–30. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.046.

6. Sougiannis A. T., VanderVeen B. N., Davis J. M., Fan D., Murphy E. A. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2021; 320 (5): 712–719. doi: 10.1152/ajpgi.00380.2020.

7. Roitberg G. E., Strutynskii A. V. *Vnutrennie bolezni. Sistema organov pishchevareniya: uchebnoe posobie*. M.: MEDpress-inform. 2018. 560 p. (In Russ.).

8. Batyrova A. N., Berdalina G. S. Erosive-ulceral affection of gastro-duodenal area in stress situation (operations, trauma and shock) and severe diseases of inner organs (review article). *Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2014; 1: 9–11. (In Russ.).

9. Yakimenko Ya. A., Kutukov V. V., Antonyan V. V. The effect of 5-fluorouracil on the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract. *Current research of visceral systems in biology and medicine*. 2022; 71–72. (In Russ.).

10. Chang W. L., Yeh Y. C., Sheu B. S. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastro-duodenal diseases. *Journal of biomedical science*. 2018; 25 (1): 1–9. doi: 10.1186/s12929-018-0466-9.

11. Tereshchenko V. S., Zhestkov A. V., Zheleznova E. A., Savinova T. A., Lyamin A. V. Gastric microbiome diversity in health and disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2020; 17 (2): 21–28. (In Russ.). doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.21.28.

12. Golubkina E. V., Kamneva N. V., Umerova A. R. Role of the *cagA* gene in diagnostics of *Helicobacter pylori* associated diseases of stomach and duodenum. *Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (2): 8–14. (In Russ.).

13. Gabibov R. S., Dadamov R. A., Akhmedov T. S. Problems of the spread, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic gastritis and peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* infection. *Evidence-based gastroenterology*. 2017; 6 (4): 20–24. (In Russ.). doi: 10.17116/dokgastro20176420-24.

14. Andreev D. N., Maev I. V., Kucheryavyy Yu. A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 24–30. (In Russ.).] doi: 10.26442/00403660.2020.11.000795.

15. Thorpe D. The role of mucins in mucositis. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019; 13 (2): 114–118. doi: 10.1097/spc.0000000000000423.

16. Medeiros A. C., Azevedo I. M., Lima M. L., Araújo Filho I., Moreira M. D. Effects of simvastatin on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats. *Rev Col Bras Cir*. 2018; 45 (5): 1968. doi: 10.1590/0100-6991e-20181968.

17. Bashandy M., Noya D. Light and Electron Microscopic Studies on the Possible Protective Effect of Ginger on the Gastric Fundic Mucosa of Adult Male Albino Rats Treated with 5- Fluorouracil. *Egyptian Journal of Histology*. 2020; 43 (1): 36–50. doi: 10.21608/ejh.2019.7935.1089.

18. Deng L., Zhou X., Lan Zh., Tang K., Zhu X., Mo X., Zhao Z., Zhao Z., Wu M. Simotang Alleviates the Gastrointestinal Side Effects of Chemotherapy by Altering Gut Microbiota. *J Microbiol Biotechnol.* 2022; 32 (4): 405–418. doi: 10.4014/jmb.2110.10018.

19. 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-fluorouracil. *Ural medical journal.* 2022; 21 (6): 119–127. (In Russ.). doi: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127.

Информация об авторах

Я.А. Якименко, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

В.В. Кутуков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, e-mail: kutukov2006@mail.ru.

В.В. Антонян, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

Д.Н. Богомолов, заведующий эндоскопическим отделением, Областной клинический онкологический диспансер, e-mail: dbogomolov.endo@gmail.com.

М.А. Газиев, заведующий торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: marat10_1@mail.ru.

Information about the authors

Ya.A. Yakimenko, Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

V.V. Kutukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kutukov2006@mail.ru.

V.V. Antonyan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

D.N. Bogomolov, Head of Department, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: dbogomolov.endo@gmail.com.

M.A. Gaziev, Head of Department, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: marat10_1@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 15.12.2023; одобрена после рецензирования 18.12.2023; принята к публикации 22.12.2023.

The article was submitted 15.12.2023; approved after reviewing 18.12.2023; accepted for publication 22.12.2023.