

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЯКИМЕНКО Ярославна Александровна

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЙ
ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Антонян Виталина Викторовна

АСТРАХАНЬ – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Лекарственные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области	14
1.1.1 Определение, факторы риска и классификация	14
1.1.2 Причины возникновения	16
1.1.3 Роль <i>Helicobacter pylori</i> в развитии поражений гастродуоденальной области	18
1.1.4 Патогенез поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при химиотерапии	24
1.2. Лекарственная терапия 5-фторурацилом	27
1.3. Токсические эффекты 5-фторурацила	28
1.4. Методы профилактики и лечения поражений гастро- дуоденальной области при проведении химиотерапии	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1. Характеристика и дизайн исследования	33
2.2. Общая клиническая характеристика групп исследования	36
2.3. Методы исследования и сроки их проведения	47
2.4. Способ профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих 5-фторурацил	51
2.5. Используемые программы для обработки данных и ме- тоды статистического анализа	56

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3	ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ВО ВРЕМЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ	58
ГЛАВА 4	ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЯМИ СЛИЗИ- СТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ	65
4.1.	Особенности применения способа профилактики поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области у больных, получающих 5-фторурацил	65
4.2.	Характеристика поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных основной группы на фоне профилактического лечения	67
4.3.	Сравнительный анализ частоты возникновения поражений слизистой оболочки гастродуоденальной	77
4.4.	области Оценка эффективности антихеликобактерной терапии	86
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
	ВЫВОДЫ	99
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	101
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102-122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта являются распространенной патологией среди взрослого населения [31; 33; 86]. Это связано с многообразием повреждающих факторов, оказывающих негативное влияние на слизистую оболочку пищеварительной системы. Главной задачей врача является грамотное назначение лекарственной терапии и предотвращение развития побочных эффектов со стороны гастродуоденальной области, которые могут негативно повлиять на ход лечения.

5-фторурацил – фармакологический препарат из группы антиметаболитов, широко используемых в лечении различных заболеваний, включая новообразования желудочно-кишечного тракта [8; 93; 95; 172]. Он является эффективным цитостатиком, но также имеет ряд токсичных побочных эффектов, которые могут влиять на объем и своевременность проведения программы цитотоксического лечения [95; 109].

Комбинированная лекарственная терапия 5-фторурацилом используется у больных с новообразованиями колоректальной области в послеоперационном периоде [26; 65; 107; 169]. Лечение проводится не позднее 4-х недель после операции по поводу новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела с целью исключения диссеминации процесса и снижения риска местного рецидива. Введение препаратов комбинированной терапии 5-фторурацилом проводится циклично (каждые 14 дней) на протяжении 6 месяцев [94; 95].

Лекарственная терапия 5-фторурацилом обладает выраженной гастроинтестинальной токсичностью [8; 62; 108; 111; 112; 142; 174]. Частота возникновения поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта способна достигать 40% [8; 79; 142]. Появление поражений верхних отделов желудочно-кишечного

тракта во время проведения лекарственного лечения 5-фторурацилом оказывает отрицательное воздействие на весь процесс противоопухолевой терапии.

Во-первых, возникновение нежелательных явлений чаще всего приводит к замене 5-фторурацила на другой препарат, либо к его полной отмене [93; 139; 142]. Каждая из данных стратегий приводит к уменьшению результативности цитотоксического лечения [17; 139; 171].

Во-вторых, развитие острых эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта представляет собой чрезвычайно негативный фактор, существенно снижающий шансы на благоприятный исход [77; 142].

В-третьих, развитие эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта может стать причиной отсрочки очередного курса лекарственной терапии, что нарушает цикличность программы лечения и приводит к отсутствию оптимальной концентрации 5-фторурацила в крови [17; 77; 142], негативно сказываясь на конечном результате лечения [171].

В-четвертых, наличие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта приводит к возникновению соответствующего симптомокомплекса, негативно влияющего на качество жизни пациентов [14; 48; 77; 105].

В-пятых, общее состояние пациентов, страдающих новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, ослабленное - часто имеются признаки кахексии, анемии смешанного генеза, интоксикации. Стоит учитывать предшествующее радикальное хирургическое лечение, после которого назначается лекарственная терапия 5-фторурацилом. Все это также может стать причиной возникновения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области и затруднить их лечение [121].

Необходимо обратить внимание, что существуют группы риска, к которым относятся пациенты, наиболее подверженные возникновению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [23; 58; 77]. К факторам риска относятся следующие критерии: возраст моложе 30 лет, пол, наличие сахарного диабета,

нарушения функции почек и печени, недостаточность питания, гиподисфункция слюнных желез или ксеростомия [58; 77; 90]. Также к этой группе относятся пациенты, инфицированные *Helicobacter pylori* [18; 31; 89; 113].

Анализ литературы показал, что, несмотря на проводимые исследования по изучению и разработке способов предотвращения эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта во время цитотоксического лечения, не существует единого стандарта профилактики этих осложнений, который бы использовался в практическом здравоохранении и показал свою эффективность. Минимизация побочных явлений лекарственной терапии 5-фторурацилом со стороны слизистой оболочки гастродуоденальной области с помощью рациональных профилактических подходов приведет к повышению эффективности лечения больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела и улучшению качества их жизни. Вышесказанное позволяет считать данный вопрос актуальным в практике современного врача с точки зрения сопроводительной терапии на этапах проведения лечения 5-фторурацилом.

Степень научной разработанности темы исследования

Значительное количество отечественных и зарубежных исследований, описанных в доступной литературе, позволяет утверждать, что развитие эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области существенно влияет на объем и своевременность проведения лекарственной терапии 5-фторурацилом, а также на качество жизни пациента [17; 20; 26; 28; 77; 88; 93; 142; 163; 170; 171].

Кроме того, существует множество работ, описывающих факторы риска, отягощающие повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, к которым относится пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек, инфицированность *Helicobacter pylori* [58; 77; 89; 113].

Имеются немногочисленные исследования, выполненные иностранными учеными, где представлены способы профилактики и лечения поражений

слизистой оболочки гастродуоденальной области во время проведения противоопухолевой лекарственной терапии [77; 115; 149; 166].

В доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют исследования, направленные на профилактику и лечение эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, проходящих терапию 5-фторурацилом.

Цель исследования

Совершенствование лечения и снижение риска развития поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, получающих лекарственную терапию 5-фторурацилом.

Задачи исследования

1. Оценить клинические характеристики и исходное состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела после проведенного радикального хирургического лечения до начала терапии 5-фторурацилом.

2. Изучить частоту и структуру поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, получающих лекарственную терапию 5-фторурацилом.

3. Выявить наличие факторов, определяющих высокий риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта во время терапии 5-фторурацилом.

4. Разработать способ профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки до и во время лекарственной терапии 5-фторурацилом и оценить его эффективность у пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела.

5. Создать схему ведения пациентов до начала и в процессе лекарственного лечения 5-фторурацилом на основе применения способа профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Научная новизна исследования

Впервые выявлен фактор риска развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка во время терапии 5-фторурацилом по поводу новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела.

Впервые разработан способ профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки до и во время лекарственной терапии 5-фторурацилом у пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Получен патент на изобретение №2806313 от 30.10.2023 г.

Разработана схема ведения пациентов до и во время проведения лекарственного лечения 5-фторурацилом с учетом профилактики поражений слизистой оболочки желудка.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практическая значимость заключается в том, что применение результатов данной работы в системе практического здравоохранения способствовало сокращению частоты возникновения поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области на этапах проведения лекарственной терапии 5-фторурацилом по поводу новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела и улучшению качества цитотоксического лечения посредством полного и своевременного проведения курсов терапии.

Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки до и во время лекарственной терапии 5-фторурацилом у пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертации составило комплексное применение методов научного познания. В процессе работы задействованы такие методы, как клинический анализ, лабораторная диагностика, инструментальное обследование и статистический анализ данных. Все этапы исследования проводились с соблюдением принципов доказательной медицины.

В исследование включены пациенты, проходившие лечение в ГБУЗ АО «Областной клинический онкологический диспансер» с января 2020 года по октябрь 2021 года с подтвержденными злокачественными новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Для создания основной группы и группы сравнения были определены критерии включения и не включения пациентов. Спроектирован дизайн исследования, который служил основой для сбора материала и обработки полученных данных с применением передовых статистических методик при помощи программных средств Microsoft Excel 2020 и IBM SPSS Statistics версии 16.0 (США).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела во время лекарственной терапии 5-фторурацилом подвержены повышенному риску развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта 1-3 степени по критериям лекарственной токсичности Common Terminology Criteria for Adverse Events.

2. К ведущему фактору развития эрозивно-язвенных поражений желудка у больных во время терапии 5-фторурацилом относят воспалительную инфильтрацию слизистой оболочки IV степени по классификации Operative Link for Gastritis Assessment.

3. Разработанная схема ведения пациентов до и во время проведения лекарственной терапии 5-фторурацилом обеспечивает персонализированную оценку

риска развития и профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, повышая безопасность лечения пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела.

Степень достоверности и апробации исследования

Оценка результатов исследования базировалась на принципах доказательной медицины. Достоверность полученных результатов определяют тщательно проделанная исследовательская работа, применение современных методов исследования, наличие группы сравнения для анализа, использование достоверных методов статистики и лицензионных статистических компьютерных программ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2020, IBM SPSS Statistics 16.0 (США).

Основные положения диссертационной работы были представлены автором и обсуждены на XX Международной научной конференции «Общество: научно-образовательный потенциал развития (идеи, ресурсы, решения)» (Чебоксары, 27.06.2022), III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные исследования висцеральных систем в биологии и медицине» (Астрахань, 11.11.2022), 103-й Научно-образовательной конференции студентов и молодых ученых (Астрахань, 14-15.12.2022), Международной научно-практической конференции «Векторы развития современной науки» (Петрозаводск, 29.12.2022), Международном научно-исследовательском конкурсе «Лучшая исследовательская статья 2023» получен диплом I степени (Петрозаводск, 20.02.2023), XXII Научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека» (Астрахань, 20-21.04.2023), Первом Международном Молодежном Онкологическом Форуме «гОНКа» (Санкт-Петербург, 2-3.05.2023), Международной конференции «Scientific research of the SCO countries synergy and intergration» (Пекин, 12.07.2023), Межрегиональной научно-практической конференция хирургов и онкологов, посвящен-

ной 40-летию кафедры хирургии и онкологии (Саратов, 14.11.2023), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Махачкала, 31.05.2024).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней, госпитальной терапии, факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, внутренних болезней педиатрического факультета, онкологии и лучевой терапии, фармакологии, клинической фармакологии, кардиологии факультета последипломного образования, клинической иммунологии с курсом последипломного образования, медицинской реабилитации, гигиены медико-профилактического факультета с курсом последипломного образования, хирургических болезней стоматологического факультета, хирургических болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, с участием врачей МЦ «Ориго» г. Астрахани.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования активно используются в образовательном процессе кафедр пропедевтики внутренних болезней и онкологии и лучевой терапии в ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Данные, полученные в процессе диссертационного исследования, входят в лекционный материал для обучения ординаторов и врачей, проходящих циклы повышения квалификации.

Результаты данной работы нашли применение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии дневного и круглосуточного стационара и абдоминальном хирургическом отделении ГБУЗ АО «Областной клинический онкологический диспансер».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней. По материалам исследования получен патент на изобретение №2806313 «Способ профилактики эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при химиотерапии» от 30.10.2023 г.

Структура и объем работы

Диссертация представлена на 122 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, а также список литературы, включающий 176 источников, среди которых 104 отечественных и 72 иностранных. В тексте содержится 20 таблиц и 9 рисунков.

Личный вклад автора

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе первичных данных, формировании групп сравнения, проведении исследования. Автор лично выполнил статистическую обработку полученных данных, анализ результатов исследования, подготовку статей к публикации, написание глав диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют пункту 4 (Изуче-

ние механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия), пункту 5 (Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов), пункту 8 (Совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику) паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лечение и профилактика поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при терапии 5-фторурацилом

Поражения слизистой оболочки пищеварительного тракта являются распространенным осложнением при применении различных видов лечения [23; 31; 41; 77; 79; 106; 111; 112; 153]. Ввиду этого постоянно разрабатываются новые способы нивелирования повреждений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки или снижения степени их проявления. К одному из видов лечения, оказывающих негативное влияние на слизистую оболочку гастродуоденальной области, относится комбинированная лекарственная терапия 5-фторурацилом.

1.1. Лекарственные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области

1.1.1. Определение, факторы риска, классификация

Лекарственный гастрит – форма гастрита, которая возникает при приеме определенных лекарственных препаратов, таких как противоопухолевые препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики и другие [41; 53; 114; 163]. Он проявляется воспалением и дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка.

Важным нюансом предупреждения поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области является выявление факторов риска их развития. Они могут быть связаны как с самой терапией, так и особенностями больного: пол (чаще у женщин), возраст, наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек [58; 77]. Одним из отягощающих факторов является колонизация микроорганизмов

Helicobacter pylori на поврежденной слизистой оболочке, что приводит к обострению и усугублению воспаления [23; 58]. Следовательно, деконтаминация бактериальной флоры занимает важную роль в комплексном лечении данного осложнения.

Классификация лекарственных поражений слизистой оболочки в соответствии с критериями токсичности СТСАЕ v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2017 г.) выглядит следующим образом [79] (таблица 1):

- 1 степень: бессимптомное течение или легкие проявления;
- 2 степень: признаки умеренного воспаления (эритема, отечность, болезненные изъязвления);
- 3 степень: признаки воспаления в сочетании с сильным болевым синдромом;
- 4 степень: жизнеугрожающее состояние;
- 5 степень: смерть.

Таблица 1 – Классификация поражений слизистой оболочки СТСАЕ v5.0

Степени по СТСАЕ v5.0	Описание клинической картины	Морфологический Субстрат
1 степень	Бессимптомные дефекты слизистой оболочки желудка	Гиперемия слизистой
2 степень	Болезненность в проекции желудка, дисфагия, принимать пищу становится затруднительным	Единичные эрозии и язвы слизистой
3 степень	Выраженная болезненность, в том числе при приеме пищи, пациент вынужден отказаться от перорального приема пищи	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме
4 степень	Жизнеугрожающие варианты поражения желудка – прободение с последующим перитонитом, кровотечение	Некроз тканей; угрожающие жизни спонтанные кровотечения
5 степень	Смерть	-

По мнению многих авторов [58; 77; 79] при возникновении лекарственных воспалительных изменений слизистой оболочки гастродуоденальной области

пациенты нуждаются в долгой медикаментозной коррекции, устраняющей язвенные и эрозивные дефекты, что существенно влияет на ход основного лечения.

1.1.2. Причины возникновения

Многие лекарственные вещества способны нарушать целостность и функции защитного слизистого слоя желудка, который служит барьером между агрессивной кислотной средой желудочного сока и эпителием желудка, угнетая синтез простагландинов и бикарбонатов. В результате, соляная кислота начинает разрушать клетки эпителия.

Некоторые препараты оказывают прямое цитотоксическое действие на клетки слизистой оболочки желудка. Это может происходить через различные механизмы, включая нарушение клеточных мембран, ингибирование ферментов, изменение внутриклеточной среды.

Вместе с этим, лекарственные средства могут влиять на кровообращение в стенках желудка, вызывая спазм сосудов и ухудшение кровоснабжения слизистой оболочки. Недостаточное поступление кислорода и питательных веществ приводит к гипоксии тканей и развитию ишемического поражения, что усугубляет воспалительные процессы.

Кроме того, некоторые препараты влияют на перистальтику желудка, замедляя эвакуацию содержимого и способствуя застою пищи и желудочного сока. Это усиливает раздражение слизистой оболочки и увеличивает риск ее повреждения.

Также при повреждении клеток слизистой оболочки желудка активируются различные воспалительные каскады, приводящие к высвобождению провоспалительных цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления. Это вызывает приток лейкоцитов, усиление отечности и дополнительное повреждение тканей. Поврежденный эпителий становится уязвимым к действию соляной кислоты. В местах наибольшего разрушения формируются эрозии и язвы, которые могут углубляться вплоть до мышечного слоя стенки желудка.

Кроме рассмотренных причин воспалительный процесс гастродуоденальной области отягощает наличие у больных инфекции *Helicobacter pylori* (HP) [13; 36; 38; 50; 152]. Распространенность HP по всему миру составляет около 50%: она выявляется приблизительно у 30-35% населения в детском возрасте и у 50-85% во взрослой популяции [19; 92; 123; 148]. В развивающихся странах показатель инфицированности высокий и составляет 80-90%. К странам с низким уровнем инфицированности относятся: Австралия (20%), Северная Америка (30-40%), Западная Европа (30-50%) [19]. В Российской Федерации данным микроорганизмом инфицировано 78,5%, что составляет более 112 миллионов человек [4; 15].

Благодаря факторам патогенности, HP легко проникает, удерживается, существует и размножается на поверхности и в глубине слизистой оболочки желудка. Установлено, что присутствие бактерий и их метаболитов в желудке способствует повышению проницаемости слизистой оболочки, что представляет собой дополнительное ключевое звено в развитии инфекционного процесса [80; 91; 135].

Острую фазу инфекции HP диагностировать сложно. В этот период организм реагирует на инфекцию нейтрофильным воспалением слизистой оболочки желудка, сопровождающимся транзиторной ахлоргидрией, при котором эпителиальные клетки выделяют цитокины, привлекающие и активирующие полиморфно-ядерные лейкоциты. Происходит изменение поверхностного эпителия, он становится уплощенным и содержит меньше мукоида, чем в норме. При исследовании под электронным микроскопом наблюдается почти полное исчезновение микроворсинок, перемещение мукоидных гранул к апикальной части клеток, выраженный внутрислизистый отек. Может повреждаться не только поверхностный и ямочный эпителий, но и париетальные клетки, что объясняет развитие ахлоргидрии [23].

Воспалительный процесс, развивающийся вследствие инфекции слизистой желудка, способствует повреждению эпителиальных клеток, однако сам микроорганизм остается практически невредимым. HP оказывает воздействие на

слизистую, замедляя восстановление её повреждений. Это приводит к угнетению деления эндотелиальных клеток и процессов ангиогенеза, к нарушению миграции эпителия, необходимой для быстрого заживления дефектов слизистой. Кроме того, происходит стимуляция выделения эндотелина-1 тучными клетками, являющегося мощным ульцерогенным агентом. В микроциркуляторном русле слизистой желудка могут формироваться пристеночные тромбы, что способно привести к ишемическим нарушениям. Под воздействием соляной кислоты слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки подвержена развитию желудочной метаплазии. На измененных участках, где присутствует НР, перенесенная из антрального отдела желудка, могут возникать очаги поражения [23].

Все эти факторы приводят к воспалительному процессу в желудке, который характеризуется различными степенями тяжести – от поверхностного гастрита до глубоких эрозивно-язвенных поражений. В тяжелых случаях возможно развитие кровотечения или прободения язвы.

1.1.3. Роль *Helicobacter pylori* в развитии поражений гастродуоденальной области

НР — грамотрицательная, спиралевидная бактерия, поражающая около половины населения земного шара, основным резервуаром которой является желудок человека. Распространенность инфекции варьируется в зависимости от географического расположения, возрастной группы, этнических особенностей и социального положения населения [129].

НР обладает уникальными биологическими свойствами, позволяющими ей адаптироваться к экстремальным условиям, таким как высокая кислотность желудочного сока [34; 35; 68; 129]. Бактерия обитает преимущественно в глубоких слоях желудочных ямок и на поверхности эпителиальных клеток, часто находясь под защитой слизистого слоя, покрывающего желудок. Кроме того, она способна проникать внутрь клеток слизистой. Здоровая слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки не подвержена колонизации НР. Тем не менее, при регулярном воздействии

кислоты на луковицу двенадцатиперстной кишки могут возникать очаги желудочной метаплазии, где бактерия способна выжить. Передача инфекции происходит в основном орально-фекальным путем, в частности, через загрязненную воду и продукты питания [129; 140]. Возможна также орально-оральная передача, о чем свидетельствует выделение бактерии в слюне и зубном налете [151].

Спектр гастродуоденальных заболеваний, связанных с инфекцией НР, достаточно велик [38; 129; 132]. Она является причиной развития хронического гастрита в 85-90% случаев, язвенной болезни желудка в 87% случаев, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в 95% случаев [36; 164]. У большинства зараженных лиц (80-85%) наблюдается умеренное воспаление тела и антрального отдела желудка, которое связано с изменением желудочного гомеостаза и проявляется повышением уровня гастрина в крови при нормальных уровнях секреции желудочного сока стрит, при котором гипергастринемия связана с повышенной желудочной секрецией и возможным развитием язвы двенадцатиперстной кишки [129]. В меньшем проценте (примерно 1-2%) развивается распространенное воспаление тела желудка в ответ на инфекцию, которая связана с многоочаговым атрофическим гастритом, повышенной гастринемией, гипохлоргидрией и возможным развитием аденокарциномы желудка [35; 129].

Признание научным сообществом НР как этиологического фактора развития воспаления слизистой оболочки желудка дало начало изучению патогенеза данного явления.

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 [68]. Более того, в слизи находится комплекс антимикробных факторов, включающий лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулин А и другие, препятствующий диффузии различных веществ и инфекционных агентов [68].

Но НР удается создавать свои колонии в желудке благодаря наличию факторов патогенности.

Колоссальное значение имеет способность НР 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) [34; 35; 68]. Увеличение кислотности способствует снижению вязкости желудочного муцина, что облегчает подвижность НР, а ионы аммония могут разрушать межклеточные контакты и повреждать клетки эпителия ально опасными для НР антителами, образуя комплекс антиген-антитело и удаляя его с поверхности бактериальной клетки, предотвращая ее лизис [34].

Бактерии НР 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 НР, отвечающих за адаптацию бактерии к организму человека, что способствует хроническому течению инфекции. Согласно данным исследования Garcia-Vallve S. и соавторов (2000 г.) генетическое многообразие возникает благодаря генетическим рекомбинациям, и именно им принадлежит основная роль [34]. Наряду с этим португальские исследователи Figueiredo C. и соавторы в 2001 г. установили, что существует прямая зависимость между уровнем заражённости популяции и частотой появления гетерогенных генотипов: увеличение числа инфицированных ведёт к повышению доли смешанных генотипов [34].

НР может стимулировать усиленное образование кислоты в желудке через несколько механизмов [23]:

1. Нейтрофилы продуцируют цитокины, включая интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей, которые активируют G-клетки, что приводит к их гиперплазии и увеличению синтеза гастрина;

2. Под воздействием уреазы НР происходит образование аммиака, который повышает рН слизистого слоя желудка. Изменение уровня рН нарушает физиологическое равновесие обратной связи, регулирующее выработку гастрина и соляной кислоты в желудочном соке;

3. В ответ на воздействие НР эпителиальные клетки и элементы клеточной инфильтрации слизистой оболочки желудка начинают выделять интерлейкин-8, подавляющий активность D-клеток, производящих соматостатин. Поскольку соматостатин обычно угнетает продукцию и выделение гастрина G-клетками, снижение его уровня приводит к противоположному результату;

4. Гипергастринемия стимулирует гиперплазию энтерохромаффиноподобных клеток, которые производят гистамин, усиливая тем самым гиперхлоргидрию.

НР нарушает проницаемость слизистой оболочки желудка [80; 135]. Возникновение этого процесса обусловлено тем, что микроорганизм нарушает плотные контакты между эпителиоцитами желудка за счет действия CagA-токсина и способствует перемещению высоко- и низкомолекулярных веществ по обе стороны эпителия [80]. Перемещение веществ на поверхность слизистой оболочки приводит к потере жидкости или развитию отека, а проникновение высокомолекулярных веществ внутрь, включая антигены и токсины НР, вызывает активацию иммунной системы, выделение медиаторов воспаления и цитокинов. В свою очередь медиаторы воспаления дополнительно увеличивают проницаемость и формируется порочный круг воспаления и рассматривается исследователями как возможная мишень воздействия при лечении инфекции НР.

Наряду с методами диагностики НР стали изучать способы ее эрадикации. Впервые в 1994 г. появились рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с НР, составленные американской ассоциацией гастроэнтерологов [12]. 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 пациен-

тов, показания для проведения эрадикационного лечения, а также схемы эрадикации, состоящие из трех или четырех препаратов. Для обсуждения этих вопросов экспертный совет собирался в Маастрихте (Нидерланды), что в дальнейшем дало название разработанным рекомендациям. Российская гастроэнтерологическая ассоциация выпустила свои материалы относительно заболеваний, связанных с НР, в

В процессе накопления новых знаний о свойствах микроорганизма, расширении спектра заболеваний, патогенетическая роль которых отводится НР, появлению данных об эффективности методов эрадикации, роста резистентности бактерии к стандартным схемам лечения, регулярно пересматривались старые и разрабатывались новые рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с НР, каждые 4-5 лет.

В августе 2022 г. опубликованы новые рекомендации по положениям консенсуса Маастрихт-VI [13]. Они состоят из пяти направлений: показания к лечению и клинические ассоциации инфекции НР, диагностика, лечение, профилактика рака желудка, НР и микробиота желудочно-кишечного тракта. Данные рекомендации имеют отличительные особенности от предыдущей версии. Авторы считают, что предпочтение в диагностике НР следует отдавать лабораторным методам исследования (молекулярному тестированию). Лечение следует начинать после определения чувствительности НР к антибактериальным препаратам. При назначении эмпирической терапии стоит помнить о локальной резистентности НР к антибиотикам и эффективности схем терапии в регионе. Особое внимание уделяется первичной и вторичной профилактике рака желудка на фоне НР.

С целью повышения эффективности в схемы эрадикации НР следует включать пробиотики и гастропротективные препараты. В 2016 г. были опубликованы данные мета-анализа, проведенного L.V. McFarland и соавт., по результатам 19 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2730 человек, в которых использовались мультиштаммовые и мультивидовые пробиотики с целью эрадикации - применение некоторых пробиотиков улучшает эффективность антихеликобактерной терапии и снижает риск побочных действий [70].

В «Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции НР у взрослых» (редакция 2018 г.) в схемы эрадикации включены пробиотики, в том числе комбинированные, содержащие *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. Rhamnosus*, с целью улучшения ее эффективности и уменьшения риска возникновения нежелательных эффектов [2; 7;

В конце 1980-х годов японскими учеными был разработан ребамипид, который является синтетическим производным имидазолпиридинуксусной кислоты и обладает гастропротективными свойствами [31; 33]. Первоначально его использовали преимущественно для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Основные механизмы действия ребамипида включают:

- Повышение секреции желудочной слизи и стимуляцию выработки эндогенных простагландинов E2 и I2, что улучшает защиту слизистой оболочки желудка и кишечника;
- Улучшение кровоснабжения слизистой оболочки органов пищеварительной системы, способствуя ускорению процессов репарации тканей;
- Антиоксидантные свойства: нейтрализация активных форм кислорода и свободных радикалов, участвующих в патогенезе многих болезней ЖКТ;
- Противовоспалительное действие: снижение активности провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей (ФНО);
- Способствует восстановлению межклеточных контактов в эпителии слизистой оболочки и поддержанию целостности барьерных функций слизистой оболочки ЖКТ.

В настоящее время ребамипид активно используется в гастроэнтерологической практике для широкого спектра показаний, включая повышение эффективности эрадикационной терапии бактерий НР и профилактику медикаментозно-обусловленного поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта.

В последнее десятилетие резистентность НР к антибактериальным препаратам увеличивается во всех странах мира [4; 60; 124; 162]. Данные анализа, проводимого в мировой популяции с 2006 по 2009 гг., 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 % [60]. 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% [60]. Группа исследователей под руководством F. Megraud в 2004 г. [60] провела анализ 20 исследований в Европе, изучавших эффективность стандартной трехкомпонентной терапии, применяемой в 1-й линии, при лечении 2751 больного. При чувствительности штамма НР к кларитромицину частота эффективной эрадикации составляла 88%, а при устойчивости только 18% [60]. Всемирная организация здравоохранения внесла кларитромицинрезистентную НР в класс бактерий, который представляет наибольшую опасность для здоровья человека [30]. В настоящее время более актуальной проблемой является полирезистентность штаммов НР, что требует разработки новых схем лечения НР [60; 154; 158;

1.1.4. Патогенез поражений слизистой оболочки

верхних отделов желудочно-кишечного тракта при химиотерапии

Эрозии и язвы (в т.ч. острые) слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта – одно из частых нежелательных явлений, развивающихся при проведении химиотерапии с использованием 5-фторурацила [62; 79; 108; 111; 112; 142; 157; 173; 174]. Клинически это часто сопровождается болевым синдромом в эпигастрии, тошнотой, рвотой [79; 163]. Вследствие этого происходит нарушение питания и адекватного поступления жидкости в организм, барьерной и секреторной функции желудочно-кишечного тракта [79; 145; 163]. Больной становится весьма

уязвимым для инфекции, которая может оказаться фатальной. Все это ухудшает качество жизни пациента, а также приводит к увеличению интервалов между курсами лечения, редукции доз препаратов, в итоге отрицательно влияя на конечный результат противоопухолевого лечения и выживаемость [20; 93; 163].

В патогенезе возникновения и развития поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области выделяют несколько фаз [20; 79].

1. Инициирование. 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 (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1В, интерлейкин-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 сфингомиелиназы и керамид-синтетазы, непосредственно вызывающих апоптоз клеток. В данной фазе повышается распад фибронектина, который активирует макрофаги и матриксные металлопротеиназы, в свою очередь активирующие фактор некроза опухоли- 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 верхних отделов желудочно-кишечного тракта подвергается эрозивным изменениям ввиду повреждения эпителиальных

клеток. При остром гастрите происходит отек слизистой оболочки желудка и ее уплотнение, могут визуализироваться геморрагические пятна и эрозии [76]. В результате образуются язвы, которые становятся центром размножения бактерий. 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, нормального состава микрофлоры в окружающей среде. Выздоровление наступает к 15-16 дню от начала химиотерапии. Однако нередко фаза выздоровления возникает не у каждого пациента, что требует обязательного медицинского вмешательства.

Специалисты Всемирной организации здравоохранения подчеркивают, что 22% пациентов, проходящих терапию по поводу злокачественных новообразований и столкнувшихся с поражением слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки 3-4 степени, требуют проведения полного парентерального питания. Соответственно, это может повлечь за собой значительные финансовые издержки. У подобных пациентов вероятность перевода в отделение интенсивной терапии возрастает вдвое, а средняя продолжительность госпитализации при очередном курсе цитотоксической терапии увеличивается на семь дней [77].

1.2. Лекарственная терапия 5-фторурацилом

5-фторурацил является антиметаболитом пиримидинового основания – урацила, входящего в состав нуклеотидов на азотистых основаниях. Впервые 5-фторурацил был синтезирован в 1957 г. R. Duschinsky и соавт. в процессе работ по син-

тезу различных фторпиримидинов [98; 136]. С. Heidelberger и соавт. в 1957 г. изучили свойства 5-фторурацила и обнаружили среди них противоопухолевое действие, объявив научному сообществу об открытии нового класса цитотоксических препаратов [8; 98; 125]. Первые клинические испытания 5-фторурацила провели F. Ansfield и A. Currey в 1959 г. [98; 110].

Механизм действия антиметаболитов основывается на их способности внутри клетки преобразовываться в дезоксирибозиды, которые вступают в конкурентное взаимодействие с обычными нуклеозидами. При включении модифицированного пиримидина в ДНК происходит летальный синтез, приводящий к нарушению репликации или транскрипции и гибели клеток. 5-фторурацил превращается в тканях в активный метаболит фторуридинмонофосфат, нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление клеток и приводя к апоптозу [98; 107; 125; 160; 169].

Благодаря своим способностям блокировать клеточную транскрипцию и трансляцию, тем самым угнетая энзимопродукцию ациноцитов поджелудочной железы, 5-фторурацил используется в терапии и хирургии для консервативного лечения острого и травматического панкреатита, панкреонекроза, в профилактике послеоперационного панкреатита [1; 16; 78].

Наиболее широко 5-фторурацил применяется в инфузионной терапии злокачественных новообразований. Он стал первым и одним из основных препаратов в классе антиметаболитов, который применяется при широком спектре онкологических заболеваний, несмотря на 60-летнюю историю. Является неотъемлемым компонентом множества схем цитотоксической лекарственной терапии, назначаемой при онкологических заболеваниях колоректальной области, пищевода, желудка и др. [57; 27; 172].

Комбинированная лекарственная терапия 5-фторурацилом занимает ключевую роль в лечении новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Данная патология в структуре онкологических заболеваний занимает ведущие позиции по заболеваемости [107; 172; 176]. Для больных с новообразованиями

II-III стадии данной локализации после хирургического лечения обязательно проведение терапии с включением 5-фторурацила. Сложности в осуществлении данного лечения возникают в связи с его токсичностью, особенно на фоне сопутствующих заболеваний пациентов [121].

Лекарственная терапия проводится циклично, каждые 14 дней, на протяжении шести месяцев [95]. Ввиду очень короткого периода полураспада 5-фторурацила были разработаны схемы лечения новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела с применением длительной инфузии 5-фторурацила. A. de Gramont и соавт. в 1997 г. разработали популярную схему лечения, названную по автору DeGramont: кальция фолинат 200 мг/м^2 внутривенно капельно в 1, 2-й дни; 5-фторурацил 400 мг/м^2 внутривенно струйно 1, 2-й дни; 5-фторурацил 600 мг/м^2 внутривенно 22-часовая инфузия 1, 2-й дни; каждые 2 недели [94].

В современной медицине большое внимание отводится разработке новых методов противоопухолевого лечения: первостепенной целью врача является излечение больного. И лишь малая часть времени уделяется поддерживающей терапии на этапах цитотоксической терапии, которая требует мультидисциплинарного подхода и от которой зависит объем, своевременность и конечный результат лечения.

1.3. Токсические эффекты 5-фторурацила

Кроме эффективной противоопухолевой активности 5-фторурацил обладает множеством побочных действий, которым подвержены система кроветворения, печень, кожа, нервные клетки, сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы [8; 112; 128; 137]. Но чаще всего страдает слизистая оболочка желудка и кишечника [8; 62; 108; 111; 112; 142; 159; 165; 174]. При применении 5-фторурацила частота развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта составляет 30-40% [79; 141]. Данное явление чаще обусловлено прямым воздействием цитостатиков на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вследствие чего замедляется скорость пролиферации и дифференцировки эпителия.

Желудочная токсичность 5-фторурацила изучалась во многих исследованиях при его монотерапии и совместно с другими препаратами [26].

В 2022 г. коллектив авторов во главе с Ceylanli D. представил результаты, посвященные изучению влияния 5-фторурацила на слизистую оболочку пищеварительного тракта на примере крыс. Данное исследование подтвердило способность 5-фторурацила вызывать серьезные морфологические нарушения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [111].

В последнее время активно ведутся работы по изучению генетических особенностей организма, которые могут влиять на эффективность и токсичность различных лекарственных веществ. В 2018 г. Тимошкиной Н.Н. с соавторами опубликованы результаты исследования полиморфизма генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком. Недостаток фермента дигидропиримидин дегидрогеназы, передающийся по аутосомно-рецессивному типу, служит главной причиной серьезных, вплоть до летальных, побочных эффектов при использовании лекарств на основе 5-фторурацила. Авторы сделали вывод, что исследование широкого спектра клинически значимых полиморфизмов гена DPYD способно значительно улучшить точность прогнозирования как вероятности развития токсических реакций, так и их тяжести [88].

В 2021 году были представлены результаты исследования, включавшего 2246 пациентов с онкологическими новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела II-III стадий, которым проводилась терапия с использованием 5-фторурацила. Исследователи заключили, что многие пациенты вынуждены досрочно прекращать лечение из-за выраженной гастральной токсичности 3-4 степени, что негативно сказывается на показателях пятилетней выживаемости [17; 170].

Эффективность противоопухолевой терапии напрямую связана с точным соблюдением рекомендованных сроков введения и дозировок цитотоксических средств. Возникновение эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта вынуждает либо снижать оптимальные дозы препаратов, либо преждевременно завершать курс лечения, что уменьшает результативность специализированной помощи.

1.4. Методы профилактики и лечения поражений гастродуоденальной области при проведении химиотерапии

На основании проведенного анализа литературы можно утверждать, что общепринятых стандартов по профилактике поражений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при применении 5-фторурацила не существует.

Бразильские ученые во главе с Medeiros A. C. в 2018 г. [149] поделились своим опытом экспериментального назначения симвастатина с целью профилактики развития желудочно-кишечных поражений на фоне применения химиотерапии с включением 5-фторурацила. Исследователи сделали вывод, что применение симвастатина (фармакологической группы статинов в целом) ослабляет проявления желудочно-кишечных повреждений в модели на животных.

Thorpe D. в 2019 г. [166] изучал влияние секреции муцина на формирование поражений желудочно-кишечного тракта. В своей работе автор приходит к выводу, что обильное выделение муцина на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта помогает предотвратить воспалительные процессы и снизить степень повреждений. Он утверждает, что управление экспрессией муцина перед началом и во время проведения цитотоксической терапии может оказаться ключевым элементом для снижения тяжести данного нежелательного явления.

Саржевский В.О. с соавт. [77] в своей статье представили ключевые принципы профилактики и лечения повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной области:

- обеспечение достаточного питьевого режима и проведение адекватной инфузионной терапии;
- предупреждение инфекций, вызываемых патогенными микроорганизмами;
- учет риска развития вторичной лактазной недостаточности;
- поддержание сбалансированного питания;
- применение медикаментозных средств, рекомендуемых для терапии и профилактики гастритов.

В руководстве по лечению нежелательных явлений 2019/2020 Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (MASCC) в партнерстве с Международным обществом оральной онкологии (ISOO) отсутствуют данные по профилактике и лечению поражений гастродуоденальной области, вызванных химиотерапией. В публикации приведены данные только по лечению и профилактике поражений толстого кишечника, вызванных лучевой терапией [82; 117; 119].

К сожалению, в клинических рекомендациях общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии 2021/2022 (RASSC) отсутствует раздел по профилактике и лечению гастроинтестинальных поражений [44].

Группа корейских исследователей под руководством Deng L. [115] опубликовала в апреле 2022 г. результаты работы, в которой изучалась эффективность средства китайской народной медицины Simotang в лечении желудочно-кишечных побочных эффектов после химиотерапии. Было обнаружено, что препарат эффективно уменьшает повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта после цитотоксического лечения путем снижения воспаления и уплотнения эпителиальных клеток кишечника.

В рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO 2025 г.) отсутствует информация о мерах профилактики воспалений слизистой оболочки гастродуоденальной области. Однако имеются данные о методах их лечения, среди которых: адекватная гидратация, прием пищи в жидком и полужидком виде (при необходимости установка назогастрального зонда), антибиотикотерапия при возникновении инфекции, вызванной патогенной флорой [79].

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии в 2015 г. приведена единственная рекомендация, касающаяся поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта [155]: ранитидин или омепразол перорально рекомендуются для профилактики болей в эпигастрии после лечения стандартными дозами 5-фторурацила.

Таким образом, повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки представляют собой сложную задачу в лечебной практике. На се-

годняшний день не разработан эффективный метод лечения, применяемый при гастроинтестинальных поражениях на фоне химиотерапии, также отсутствует прогностическая модель, предназначенная для своевременного отнесения пациентов в группу высокого риска.

При этом проблема не рассматривалась в контексте инфекции НР, которая является весьма распространенной среди населения планеты. Эрадикация НР показана всем инфицированным пациентам для ликвидации воспаления слизистой оболочки желудка, предупреждения дальнейшего развития процесса до стадии эрозии, язвы, атрофии. Лечение хеликобактерной инфекции остается широко обсуждаемой проблемой современности. Более актуален этот вопрос среди больных, получающих лечение, связанное с большим риском возникновения гастродуоденальных поражений, что является усугубляющим фактором у инфицированных пациентов. Значение данной темы возрастает в связи с широкой распространенностью НР, отсутствием высокоэффективных режимов ее эрадикации, а также большой резистентности к стандартным методам лечения.

Таким образом, аналитический обзор литературы показал, что вопрос поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области у пациентов, проходящих курс лечения с использованием 5-фторурацила, остается недостаточно изученным. Отсутствуют конкретные рекомендации по профилактике и лечению таких осложнений, что послужило причиной проведения настоящего научного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика и дизайн исследования

В исследование включено 138 пациентов, проходивших лекарственное лечение 5-фторурацилом с января 2020 года по октябрь 2021 года в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Астраханской области «Областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ АО ОКОД).

Все 138 пациентов были разбиты на 2 группы (основная группа, n=68); группа сравнения, n=70). Обследование больных выполнено согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. N 627н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях ободочной кишки II-III стадии (хирургическое лечение)» (зарегистрирован в Минюсте РФ 25 декабря 2012 г.; регистрационный N 26376) и Приказу Министерства здравоохранения РФ от 13 апреля 2021 г. N 341н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при злокачественных новообразованиях ободочной кишки и ректосигмоидного отдела» (зарегистрировано в Минюсте РФ 14 мая 2021 г.; регистрационный N 63444) [71; 72].

Проведение данного клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Цитотоксическая терапия проводилась больным после радикальной операции по поводу новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела в течение 6 месяцев по следующей схеме: кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день+ 5-фторурацил 400 мг/м² в 1-й день внутривенно струйно + 5-фторурацил 1200 мг/м² в 1-2 дни внутривенно капельно длительно. Циклы повторялись каждые 14 дней. Каждому пациенту планировалось провести 12 курсов противоопухолевого лечения в течении шести месяцев.

Критерии включения больных в исследование были следующие: проведенное

радикальное хирургическое вмешательство, морфологически подтвержденный диагноз злокачественного новообразования ободочной кишки или ректосигмоидного отдела II-III стадии, запланированная лекарственная терапия с 5-фторурацилом. Пациенты не включались в исследование в случае наличия хотя бы одного из следующих критериев:

- терминальная стадия злокачественного заболевания либо декомпенсация сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца и другие);
- эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в т.ч. в анамнезе;
- атрофический аутоиммунный гастрит;
- прием системной медикаментозной терапии по поводу сопутствующих заболеваний (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и прочие);
- наличие аллергии на антибиотики пенициллинового ряда и макролиды;
- возникновение коронавирусной инфекции во время противоопухолевого лечения.

Критериями исключения для всех пациентов, включенных в исследование, служили: потеря контакта с участником исследования в период проводимого исследования, отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе его проведения.

Пациенты были разделены на 2 группы: основная – 68 больных, проходивших лечение 5-фторурацилом с применением способа профилактики поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области с ноября 2020 по октябрь 2021 гг., группа сравнения – 70 пациентов, проходивших лечение 5-фторурцилом без применения способа профилактики поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области с января по октябрь 2020 г. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Все пациенты проанализированы по следующим параметрам: распределение

по полу и возрасту, изменения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие НР и индексу массы тела (ИМТ).

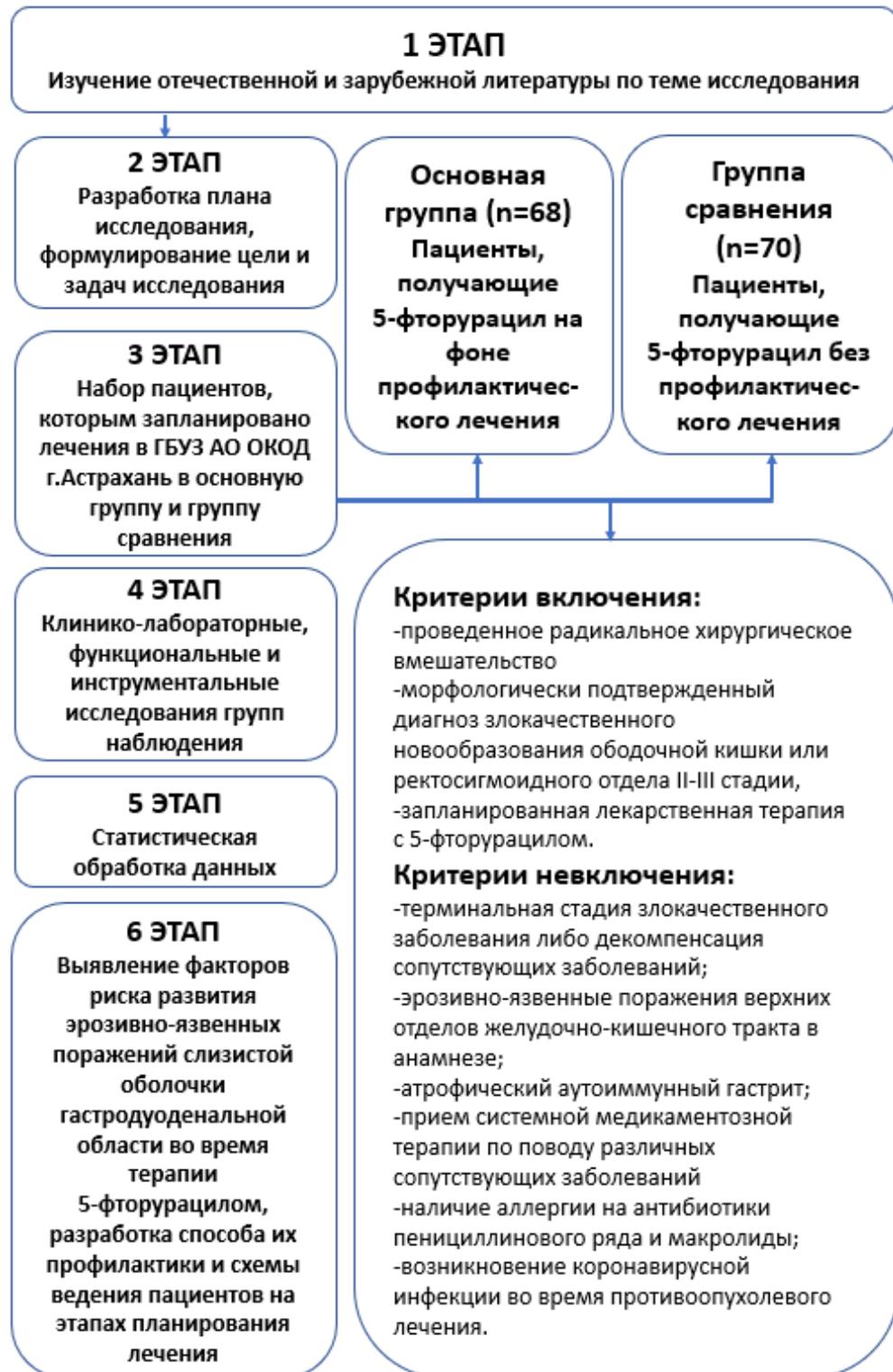


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Общая клиническая характеристика групп исследования

Возраст больных в двух группах исследования (n=138) составил от 49 лет до 81 года. В возрасте 71 года и старше находилось 67 пациентов (48,6%) (Me – 70; Q1-Q3 – 66-73; 5-95% – 59-78), что согласуется с общероссийскими и зарубежными показателями [46]. Из них мужчин – 76 (55,1%), женщин – 62 (44,9%). Распределение пациентов обеих групп исследования (n=138) по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов обеих групп (n=138) по полу и возрасту

Пол	Возраст				Итого
	41-50	51-60	61-70	71 и старше	
Мужчины	1 (0,7%)	5 (3,6%)	38 (27,6%)	32 (23,2%)	76 (55,1%)
Женщины	0 (0%)	7 (5,1%)	20 (14,4%)	35 (25,4%)	62 (44,9%)
Всего	1 (0,7%)	12 (8,7%)	58 (42,0%)	67 (48,6%)	138 (100%)

Перед началом терапии с применением 5-фторурацила у 36,9% пациентов обеих групп исследования отсутствовали жалобы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Клинические проявления наблюдались у 63,1%: симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (отрыжка кислым, изжога) зарегистрированы у 20,4%; симптомы диспепсии (тошнота, чувство тяжести в эпигастрии и быстрого насыщения после еды) у 42,7%.

При анализе анамнестических данных установлено, что у больных ранее имели место кратковременные клинические проявления функциональной диспепсии и/или симптомов гастроэзофагеального рефлюкса.

Всем участникам исследования (n=138) было проведено эндоскопическое ис-

следование слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дополненное морфологической диагностикой и определением НР.

Пациенты были проанализированы по выявленным изменениям слизистой гастродуоденальной области согласно Киотской классификации гастрита (2015 г.), основной принцип которой заключается в определении ведущей этиологии (причины) гастрита. Важной особенностью данной классификации является признание НР главным фактором риска развития гастрита. Если воспаление слизистой оболочки желудка вызвано воздействием извне, не связанным с бактериальной инфекцией или аутоиммунными нарушениями, то данную патологию относят к группе гастритов, вызванных внешними факторами.

Из 138 пациентов инфекция НР была диагностирована у 108 (78,3%), у 30 больных (21,7%) инфицированности НР выявлено не было.

Отсутствие изменений слизистой диагностировано у 6 пациентов (4,4%). НР-ассоциированный гастрит выявлен у 105 человек (76,1%). У 24 пациентов (17,3%) выявлены гастриты и дуодениты, вызванные внешними факторами. У 3 человек (2,2%) на фоне НР-ассоциированного гастрита диагностирован рефлюкс-эзофагит. Сводные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Структура изменений слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов обеих групп (n=138)

Результат обследования	Абс. число	%
Отсутствие патологических изменений	6	4,4
Инфекционные гастриты	108	78,3
Helicobacter pylori-ассоциированный гастрит	105	76,1
Helicobacter pylori-ассоциированный гастрит + рефлюкс-эзофагит	3	2,2
Гастриты и дуодениты, вызванные внешними причинами	24	17,3
Всего	138	100%

Для диагностики патологических изменений желудка проводилось морфологическое исследование слизистой оболочки для оценки выраженности воспалительной инфильтрации. Данные были проанализированы с помощью системы Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA, 2008 г.) [43]. Эта методика обеспечивает возможность проведения оценки гистологических признаков воспалительного процесса и атрофии в области антрального отдела и тела желудка с дальнейшей интеграцией полученных данных в показатель – степень и стадию хронического гастрита. Для этого используется специально разработанная визуально-аналоговая шкала.

По степени выраженности воспаления больные с патологическими изменениями гастродуоденальной области распределились следующим образом:

I степень – 24 пациента (18,2%);

II степень – 26 пациентов (19,7%);

III степень – 42 пациента (31,8%);

IV степень – 40 пациентов (30,3%).

При изучении стадии атрофии слизистой оболочки желудка были получены данные: 0 стадия – 37 пациентов (28,0%); I стадия – 56 пациентов (42,4%); II стадия – 29 пациентов (22,0%); III стадия – 9 пациентов (6,8%), IV стадия – 1 пациент (0,8%).

Интерпретация индекса массы тела осуществлялась по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (1998 г.): дефицит массы тела (ИМТ 16,0-18,49) – 8 человек (5,8%), норма (ИМТ 18,5-24,99) – 51 человек (36,9%), избыточная масса тела (ИМТ 25,0-29,99) – 58 человек (42,0%), ожирение 1 степени (ИМТ 30,0-34,99) – 16 человек (11,6%), ожирение 2-3 степени (ИМТ 35,0-40,0 и более) – 5 человек (3,7%) (Me – 26,0; Q1-Q3 – 22,5-28,1; 5-95% – 18,0-33,1) (рисунок 2). Таким образом, большую часть исследуемых составили пациенты с избыточной массой тела и ожирением – 79 человек (57,2%), что согласуется с литературными данными [74].

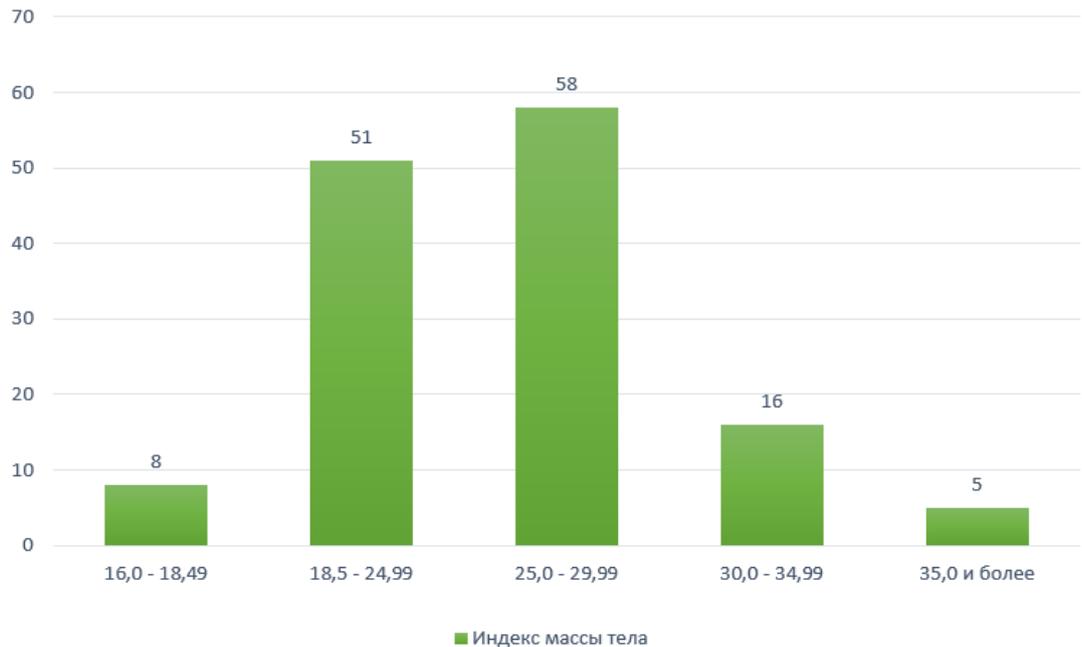


Рисунок 2 – Распределение больных (n=138) по значению индекса массы тела

Характеристика основной группы

Возраст больных основной группы (n=68) был от 55 до 78 лет (Me – 70,0; Q1-Q3 – 66,0-72,0; 5-95% – 60,0-73,0). 34 пациента (50,0%) находилось в возрастной категории 71 год и старше. Среди них мужчин – 36 человек (52,9%), женщин – 32 (47,1%). Подробное описание больных основной группы по половому признаку и возрастным группам представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов основной группы (n=68) по полу и возрасту

Пол	Возраст			Итого
	51-60	61-70	71 и старше	
Мужчины	2	15	19	36 (52,9%)
Женщины	4	13	15	32 (47,1%)
Всего	6 (8,8%)	28 (41,2%)	34 (50,0%)	68 (100%)

Все больные основной группы (n=68) проходили обследование на наличие НР (быстрый уреазный тест, ¹³С-дыхательный уреазный тест, гистологическое исследование). После завершения комплексного обследования мы получили следующие результаты. По положительным результатам всех трех методов исследования инфицированность НР зафиксирована у 48 пациентов, что составило 70,6% от общего количества обследуемых. У троих пациентов (4,4%) положительный результат дали два метода исследования – ¹³С-дыхательный уреазный тест и гистологическое исследование. У 17 больных (25,0%) не было выявлено инфицированности НР. Итоги комплексного обследования пациентов основной группы (n=68) отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты обследования пациентов основной группы (n=68) на наличие инфицированности *Helicobacter pylori*

Методы диагностики			Результат	Кол-во пациентов
Быстрый уреазный тест	¹³ С-дыхательный уреазный тест	Гистологическое исследование		
+	+	+	инфицир.	48 (70,6%)
-	+	+	инфицир.	3 (4,4%)
-	-	-	неинфицир.	17 (25,0%)
Всего				68 (100%)

Нами было принято решение считать пациентов инфицированными НР при наличии минимум двух положительных результатов. Общее количество больных, инфицированных НР, составило 51 человек – 75,0% (n=68). На основании проведенного обследования 17 человек (25,0%) были признаны не инфицированными.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с морфологическим исследованием у пациентов основной группы (n=68) структура изменений слизистой оболочки гастродуоденальной области представилась следующим образом. У

4 больных (5,9%) не было выявлено каких-либо патологических изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. В остальных случаях у 64 пациентов (94,1%) обнаружены различные повреждения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. НР-ассоциированный гастрит выявлен у 49 человек (72,1%). У 13 пациентов (19,1%) выявлены гастриты и дуодениты, вызванные внешними факторами. У 2 человек (2,9%) обнаружен НР-ассоциированный гастрит и рефлюкс-эзофагит.

Результаты оценки состояния желудочно-кишечного тракта у пациентов основной группы до начала лекарственной терапии с применением 5-фторурацила представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Структура изменений слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов основной группы (n=68)

Результат обследования	Абс. число	%
Отсутствие патологических изменений	4	5,9
Инфекционные гастриты	51	75,0
Helicobacter pylori-ассоциированный гастрит	49	72,1
Helicobacter pylori-ассоциированный гастрит + рефлюкс-эзофагит	2	2,9
Гастриты и дуодениты, вызванные внешними причинами	13	19,1
Всего	68	100%

Информация о состоянии слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта отображена на рисунке 3.

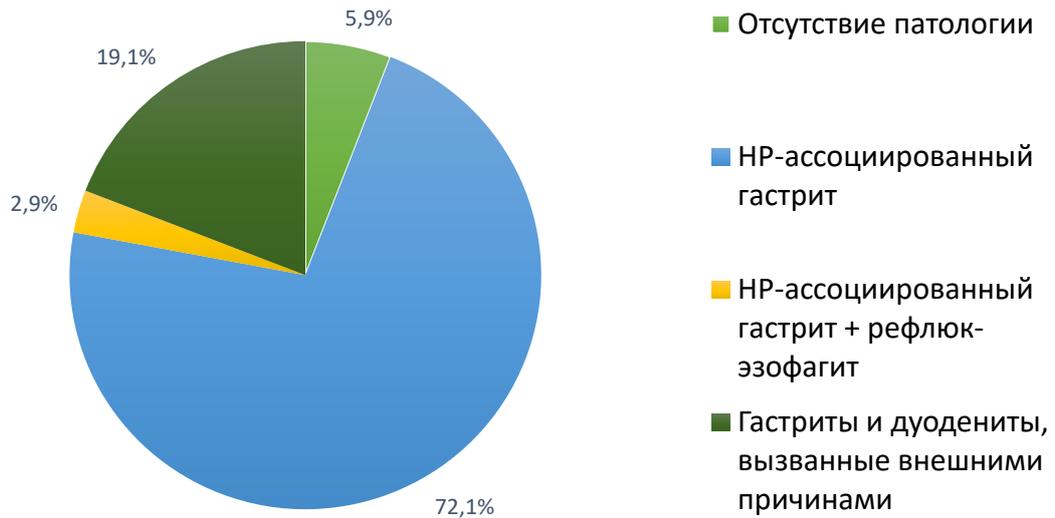


Рисунок 3 – Состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта пациентов из основной группы (n=68)

По степени выраженности воспаления в слизистой желудка больные с патологическими изменениями на ЭГДС (64 пациента) распределились следующим образом:

- I степень – 12 пациентов (18,7%);
- II степень – 13 пациентов (20,3%);
- III степень – 23 пациентов (36,0%);
- IV степень – 16 пациентов (22,0%).

При изучении стадии атрофии слизистой оболочки желудка были получены данные: 0 стадия – 18 пациентов (28,1%); I стадия – 28 пациентов (43,8%); II стадия – 13 пациентов (20,3%); III стадия – 4 пациента (6,3%), IV стадия – 1 пациент (1,6%).

Ранжирование пациентов по индексу массы тела: дефицит массы тела (ИМТ 16,0-18,49) – 4 человека (5,9%), норма (ИМТ 18,5-24,99) – 25 человек (36,7%), избыточная масса тела (ИМТ 25,0-29,99) – 30 человек (44,1%), ожирение 1 степени (ИМТ 30,0-34,99) – 7 человек (10,3%), ожирение 2-3 степени (ИМТ 35,0 и более) – 2 человека (3,0%) (Me – 25,9; Q1-Q3 – 22,95-27,60; 5-95% – 17,9-33,1) (рисунок 4).

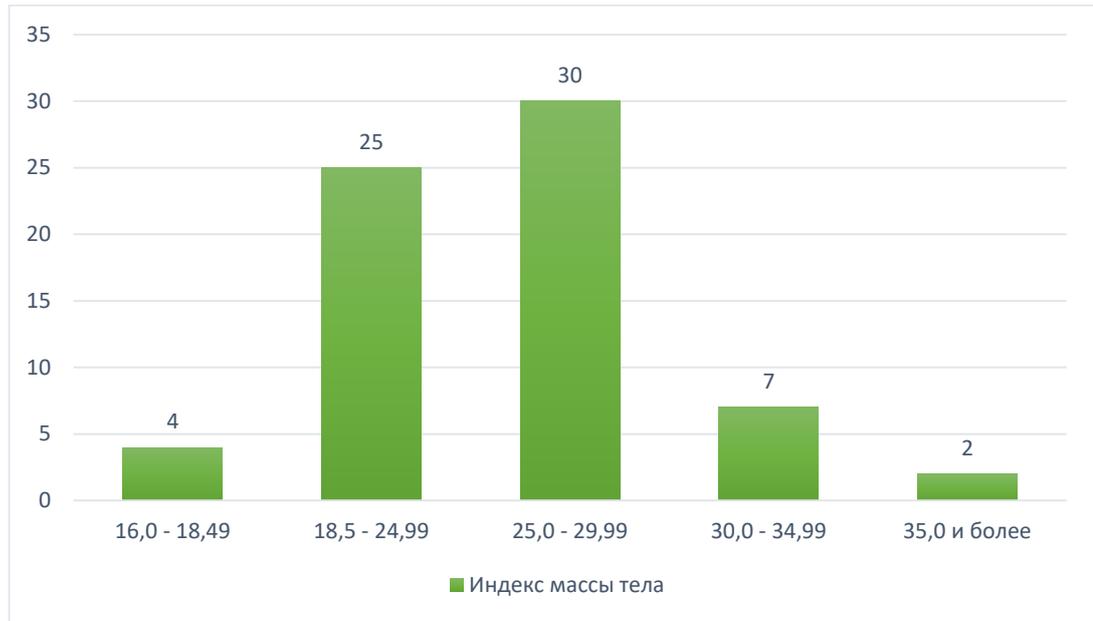


Рисунок 4 – Распределение больных основной группы (n=68) по значению индекса массы тела

Характеристика группы сравнения

Возраст больных группы сравнения (n=70) был от 49 до 81 года (Me – 69,5; Q1-Q3 – 65,0-74,0; 5-95% – 59,0-80,0). Наиболее многочисленной группой оказались лица в возрасте 71 года и старше — их было 33 человека (47,1%). Среди этих пациентов мужчины составляли 40 человек (57,1%), а женщины — 30 (42,9%). Распределение по полу и возрасту пациентов группы сравнения (n=70) отображено в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение больных группы сравнения (n=70) по полу и возрасту

Пол	Возраст				Итого
	41-50	51-60	61-70	71 и старше	
Мужчины	1	3	23	13	40 (57,1%)
Женщины	0	3	7	20	30 (42,9%)
Всего	1 (1,4%)	6 (8,6%)	30 (42,9%)	33 (47,1%)	70 (100%)

На этапе подготовки к госпитализации у пациентов группы сравнения (n=70) проводилось ЭГДС и исследование НР при помощи быстрого уреазного теста, ¹³C-

дыхательного уреазного теста, гистологического исследования. После завершения комплексного обследования мы получили следующие результаты. По положительным результатам всех трех методов исследования инфицированность НР зафиксирована у 56 пациентов, что составило 80,0% от общего количества обследуемых. У одного пациента (1,4%) положительный результат дали два метода исследования – ¹³C-дыхательный уреазный тест и гистологическое исследование. У 13 человек (18,6%) тест был отрицательным.

Итоги комплексного обследования пациентов основной группы (n=68) отражены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты обследования пациентов группы сравнения (n=70) на наличие инфицированности *Helicobacter pylori*

Методы диагностики			Результат	Кол-во пациентов
Быстрый уреазный тест	¹³ C-дыхательный уреазный тест	Гистологическое исследование		
+	+	+	инфицир.	56 (80,0%)
-	+	+	инфицир.	1 (1,4%)
-	-	-	неинфицир.	13 (18,6%)
Всего				70 (100%)

При анализе состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с помощью ЭГДС и морфологического исследования у 2 пациентов (2,9%) из группы сравнения (n=70) патология выявлена не была. НР-ассоциированный гастрит выявлен у 56 человек (80,0%). У 11 пациентов (15,7%) выявлены гастриты и дуодениты, вызванные внешними факторами. У 1 пациента (1,4%) выявлен НР-ассоциированный гастрит в сочетании с рефлюкс-эзофагитом. Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Структура изменений слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов группы сравнения (n=70)

Результат обследования	Абс. число	%
Отсутствие патологических изменений	2	2,9
Инфекционные гастриты	57	81,4
Helicobacter pylori-ассоциированный гастрит	56	80,0
Helicobacter pylori-ассоциированный гастрит + рефлюкс-эзофагит	1	1,4
Гастриты и дуодениты, вызванные внешними причинами	11	15,7
Всего	70	100%

Изучение группы сравнения (n=70) показало, что у значительной части обследованных (68 человек, что составляет 97,1%) с опухолевым поражением колоректальной области исходно присутствовали патологические изменения слизистой оболочки гастродуоденальной области (рисунок 5).



Рисунок 5 – Состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта пациентов из группы сравнения (n=70)

По степени выраженности воспаления слизистой оболочки желудка больные с патологическими изменениями на ЭГДС (68 человек) в группе сравнения (n=70)

распределились следующим образом:

- I степень – 12 пациентов (17,7%);
- II степень – 13 пациентов (19,1%);
- III степень – 19 пациентов (27,9%);
- IV степень – 24 пациента (35,3%).

При изучении стадии атрофии слизистой оболочки желудка были получены данные: 0 стадия – 19 пациентов (27,9%); I стадия – 28 пациентов (41,3%); II стадия – 16 пациентов (23,5%); III стадия – 5 пациентов (7,3%), IV стадия – 0 пациентов.

Ранжирование пациентов по индексу массы тела: дефицит массы тела (ИМТ 16,0-18,49) – 4 человека (5,7%), норма (ИМТ 18,5-24,99) – 26 человек (37,1%), избыточная масса тела (ИМТ 25,0-29,99) – 28 человек (40,0%), ожирение 1 степени (ИМТ 30,0-34,99) – 9 человек (12,9%), ожирение 2-3 степени (ИМТ 35,0 и более) – 3 человека (4,3%) (Me – 26,3; Q1-Q3 – 22,2-28,2; 5-95% – 18,3-31,1) (рисунок 6).

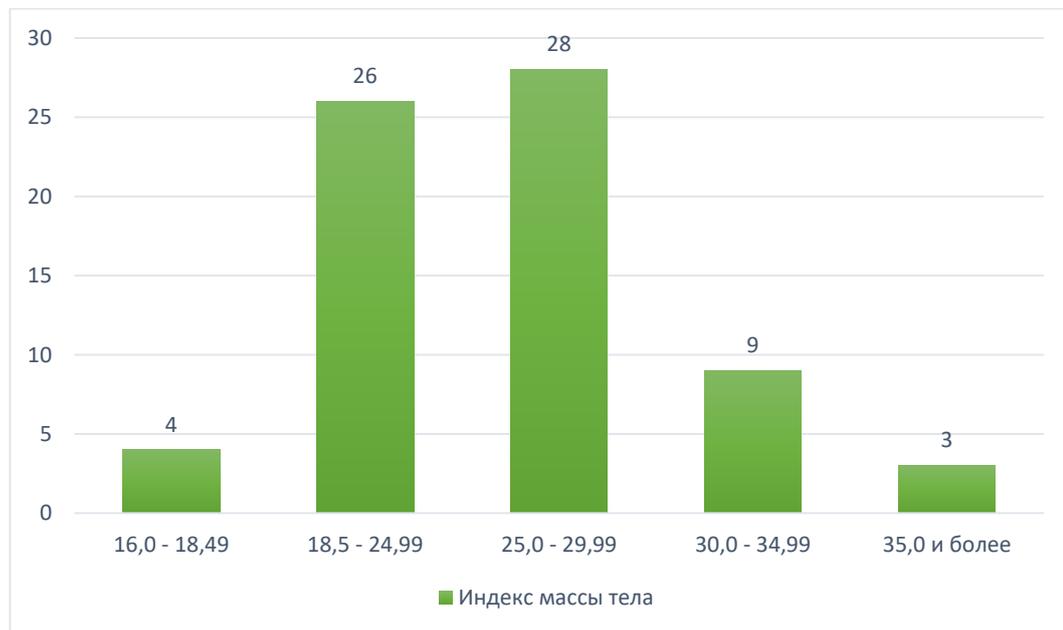


Рисунок 6 – Распределение больных группы сравнения (n=70) по индексу массы тела

Таким образом, объемы основной группы и группы сравнения сформированы сплошным способом сбора данных, соответствуют критериям включения, не включения и исключения за изученный период в ГБУЗ АО ОКОД г.Астрахань.

После радикальной операции по поводу новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела у 63,1% пациентов обеих групп (n=138) регистрируются клинические проявления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде эндоскопически негативной формы гастроэзофагеального рефлюкса (20,4%) и синдрома диспепсии (42,7%).

В обеих группах исследования значительная часть пациентов относилась к возрастной категории 71 год и старше: в основной группе – 50%, в группе сравнения – 47,1 %. Возрастной состав между группами был статистически не значим (p=0,38). Кроме того, было замечено небольшое преимущество мужчин в обеих группах: их доля составила 52,9% в основной группе и 57,1% в группе сравнения. Среди поражений слизистой оболочки желудка преобладал НР-ассоциированный гастрит, диагностированный в основной группе у 75,0%, в группе сравнения у 81,4%. В обеих группах морфологически преобладал гастрит III-IV степени (62,1%) и I стадии (42,4%) по классификации OLGA. Оценивая индекс массы тела, обе группы были сопоставимы (p=0,62), значительное количество больных имели избыточную массу тела: 44,1% в основной группе и 40,0% в группе сравнения.

2.3. Методы исследования и сроки их проведения

Перед началом противоопухолевой терапии пациенты обеих групп (n=138) подвергались оперативному вмешательству, при котором осуществлялось полное удаление опухоли с регионарными лимфоузлами с гистологическим и иммуногистохимическим анализом операционного материала для определения стадии онкологического заболевания. Далее пациентам проводилась химиотерапия с использованием 5-фторурацила.

После хирургического лечения пациентам обеих групп (n=138) проводилась ЭГДС с морфологическим исследованием материала (при помощи видеогастроскопа OLYMPUS GIF-HQ190 высокого разрешения HDTV с узкоспектральным режимом NBI и технологией двойного фокуса с увеличением, производитель Япония)

с целью оценки состояния слизистой гастродуоденальной области. Биопсийный материал брался из следующих точек: 2 биоптата из антрального отдела, 2 биоптата из тела желудка, 1 биоптат из угла желудка и двенадцатиперстной кишки, где определялась выраженная воспалительная инфильтрация (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками).

Для выявления НР у пациентов обеих группы до начала цитотоксической терапии были использованы три диагностических подхода:

- Быстрый уреазный тест;
- ^{13}C -дыхательный уреазный тест;
- Гистологическое исследование.

При подборе диагностических методик учитывались следующие критерии: достоверность результатов, специфичность методики, возможность применения в повседневной клинической практике, относительно невысокая стоимость анализа.

Для выявления инфицированности НР использовался быстрый уреазный тест (ВІОНІТ Экспресс-тест *Helicobacter pylori* UFT300, производитель ВІОНІТ ОУЈ, Финляндия) во время проведения ЭГДС. Наряду с этим в основной группе исследования осуществлялся ^{13}C -дыхательный уреазный тест (проводимый на инфракрасном анализаторе IRIS-DOC (Kibion GmbH, Германия) с применением тест системы «ХЕЛИКАРБ» (производитель ООО «ИЗОКАРБ») и выполнялась биопсия слизистой оболочки желудка по малой и большой кривизне (5 биоптатов) для проведения гистологического исследования на наличие НР с окраской препаратов по методу Романовского-Гимзе (использовался монокулярный микроскоп «Микмед-1»).

Быстрый уреазный тест (ВІОНІТ Экспресс-тест *Helicobacter pylori* UFT300) представляет собой качественный экспресс-анализ, который предназначен для выявления бактерии НР. Тест основывается на определении активности бактериальной уреазы НР в образцах, полученных путем биопсии слизистой оболочки желудка. Механизм действия теста «ВІОНІТ Экспресс-тест *Helicobacter pylori* UFT300» заключается в реакции на изменение уровня рН среды, которое происходит вследствие образования аммиака и проявляется через смену цвета индикатора рН с желтого на пурпурный. Этот метод отличается тем, что результаты могут быть

получены практически сразу после завершения эндоскопической процедуры, а также простотой выполнения, доступностью и сравнительно низкой стоимостью.

^{13}C -дыхательный уреазный тест – это диагностический метод, используемый для обнаружения инфекции НР. Проведение второго исследования на наличие бактерии обусловлено тем, что ни один из методов диагностики не имеет абсолютную достоверность в 100% случаев [80]. Нами был выбран ^{13}C -дыхательный уреазный тест, проводимый на инфракрасном анализаторе IRIS-DOC (Kibion GmbH, Германия).

Суть исследования основана на способности НР продуцировать фермент уреазу, что вызывает гидролиз мочевины с образованием углекислого газа и аммиака. Во время проведения теста пациент употреблял мочевину, маркированную изотопом углерода ^{13}C . Если в желудке присутствуют бактерии НР, мочевина под воздействием вырабатываемой ими уреазы гидролизуется на аммиак и углекислый газ. Изотоп ^{13}C , содержащийся в углекислом газе, абсорбируется кровью, транспортируется в легкие и выделяется при выдыхании, где его можно обнаружить и измерить. Собирались и анализировались образцы выдыхаемого воздуха пациента дважды. Первый образец воздуха исследовался до приема раствора мочевины с изотопом ^{13}C . Через 10-30 минут после приема раствора пациенту предлагалось выдохнуть в специальный прибор для сбора воздуха. С помощью специального анализатора измерялось содержание изотопа ^{13}C в выдыхаемом воздухе. Повышенное содержание углекислого газа с изотопом ^{13}C указывало на наличие НР инфекции.

Достоинствами ^{13}C -дыхательного уреазного теста являются его высокая чувствительность, специфичность и неинвазивность. Согласно литературным источникам, специфичность данного метода составляет около 97%, тогда как чувствительность варьируется от 80 до 90% [87]. Также данный вид диагностики имеет относительно небольшую стоимость и широкую доступность.

Гистологическое исследование слизистой оболочки желудка является инвазивным, но при этом весьма информативным методом диагностики НР [6; 87]. С его помощью можно не только выявить бактерию, но также определить ее форму,

расположение микробных тел, степень обсемененности, морфологические изменения слизистой желудка. Специфичность гистологического исследования достигает 93-95%, а чувствительность составляет от 69 до 95% [87]. К преимуществам данного метода диагностики относятся удобство хранения и транспортировки биоптатов, широкая доступность применения и возможность ретроспективного выполнения исследования. Во время проведения анализа производят окраску образцов слизистой различными красителями. В нашем исследовании использовалась окраска по Романовскому-Гимзе.

Пациентам проводили обследование на наличие инфекции НР путем применения трёх различных методик: быстрого уреазного теста, ^{13}C -дыхательного уреазного теста и гистологического исследования. Решение об использовании комплекса диагностических методов объясняется тем, что ни один из них отдельно не обеспечивает абсолютную точность выявления НР [87].

Эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также тестирование на наличие инфекции НР выполнялись амбулаторно в поликлинике Областного клинического онкологического диспансера города Астрахани. Инфицированными НР считались пациенты, у которых результаты двух из трёх применённых методов исследования были положительными.

Специфические меры профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов основной группы и группы сравнения в период ожидания результатов трёх тестов на наличие НР не использовались. После получения данных лабораторных исследований пациентам основной группы (n=68) назначалось профилактическое лечение для предотвращения острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в соответствии с результатами тестирования на НР. Пациентам, у которых было подтверждено наличие инфекции, за две недели до начала терапии с применением 5-фторурацила проводили антихеликобактерную и гастропротективную терапию, а затем поддерживающая гастропротекция осуществлялась на протяжении всего курса противоопухолевого лечения. Для пациентов без

НР-инфекции назначалась исключительно гастропротективная терапия. При выявлении НР у больных из группы сравнения (n=70) проводилась только антихеликобактерная терапия.

Основная цель антихеликобактерной и гастропротективной терапии заключалась в снижении микробной нагрузки или полной эрадикации НР, что позволило бы уменьшить её негативное воздействие на слизистую желудка, снизить кислотность желудочного сока и, следовательно, сократить частоту нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта во время химиотерапии.

Для выявления пациентов с полной эрадикацией НР, спустя 28 дней после завершения курса антихеликобактерной терапии, 51 больному из основной группы проводился ¹³С-уреазный дыхательный тест.

2.4. Способ профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, получающих 5-фторурацил

Основной составляющей желудочного сока выступает соляная кислота, которая играет важную роль в регуляции уровня pH в желудке, обеспечивая оптимальные условия для правильного пищеварения. Она также представляет собой основной агрессивный фактор воздействия на слизистую оболочку пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Развитие эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта сопряжено с повреждением ишемизированной слизистой избыточным количеством соляной кислоты на фоне угнетения остальных механизмов гастропротекции: производство муцина, выделение бикарбонатов, пролиферация эпителия.

Из-за патогенетического действия, вызванного НР, усиливается воздействие факторов агрессии и снижается защитная функция слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Наличие инфекции НР является показанием для назначения антихеликобактерной терапии с целью предотвращения развития острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка независимо от ви-

димых изменений слизистой и степени бактериальной колонизации. Успешная эрадикация НР способствует снижению воспалительных процессов и частичному восстановлению нормальной функции желудочной секреции.

В рамках современных медицинских подходов для борьбы с НР применяется терапия, направленная не только на уничтожение возбудителя с поверхности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, но и на снижение секреции соляной кислоты. Учитывая значимость кислотно-пептического и инфекционного факторов при возникновении повреждений гастродуоденальной слизистой, патогенетически обоснованным будет профилактическое использование у пациентов, проходящих цитотоксическую терапию с применением 5-фторурацила, антисекреторных и антихеликобактерных средств.

Амоксициллин является основным компонентом в стандартных протоколах первой линии для эрадикации НР [35; 36; 51; 52]. Этот препарат отличается высокой природной активностью против НР и крайне низким уровнем приобретённой резистентности.

Из антибактериальных препаратов с антихеликобактерной активностью нами был выбран джозамицин [51]. Среди антибиотиков группы макролидов джозамицин обладает особыми свойствами. Этот антибиотик сохраняет стабильность в кислой среде желудка, а благодаря слабому связыванию с белками плазмы легко распределяется по различным тканям организма. Его антибактериальное действие основано на способности соединяться с рибосомами бактерий, что приводит к блокировке синтеза белков. Джозамицин воздействует на патогены, расположенные внутриклеточно. В то же время, благодаря своей более сложной структуре, в отличие от прочих антибиотиков, этот препарат не подвергается выведению из клетки наружу.

Джозамицин обладает меньшей частотой и профилем нежелательных реакций, не оказывает стимулирующего влияния на моторику кишечника, не активен в отношении энтеробактерий и анаэробов кишечника [10]. Он имеет высокий профиль безопасности, обладает минимальным влиянием на систему цитохрома P450 и метаболизм других препаратов в печени. Для него характерен преимущественно

внепочечный путь выведения из организма.

С декабря 2021 г. мы заменили в схеме профилактического лечения джозамицин на кларитромицин согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению гастритов и дуоденитов, утвержденным в 2021 г. и одобренным Российской гастроэнтерологической ассоциацией [30]. Кларитромицин назначался в дозе 500 мг 2 раза в день внутрь совместно с амоксициллином для эрадикации НР.

Применение в схеме амоксициллина, который воздействует на поверхностно расположенные микроорганизмы и макролидов, способных уничтожать внутриклеточные патогены, позволяет достичь более полного уничтожения НР.

Чтобы обеспечить эффективное действие амоксициллина в желудке, требуется уменьшить кислотность среды до уровня рН 4,5-5,0, что возможно только при использовании адекватных доз ингибиторов протонной помпы (ИПП). Препараты данной группы повышают активность антибиотиков и оказывают прямое антихеликобактерное действие.

В качестве ИПП в схемах эрадикации НР мы использовали высокую дозу рабепразола (20 мг 2 раза в сутки), что повышает эффективность антихеликобактерной терапии. Рабепразол благодаря своему сильному кислотоподавляющему действию значительно улучшает эффективность эрадикации НР. Особенности метаболизма этого препарата в системе цитохрома P450 способствуют минимизации взаимодействия с другими лекарственными средствами, что делает лечение наиболее безопасным [55; 75].

Рабепразол эффективен в дозе 20 мг 1 раз в сутки, что обеспечивает быстрое и стойкое устранение симптоматики. После эрадикации НР режим приема рабепразола 20 мг 1 раз в сутки на период проведения лечения 5-фторурацилом способствует уменьшению лекарственной нагрузки, что улучшает приверженность терапии у пациентов. Кроме того, рабепразол обладает особыми характеристиками, такими как собственный антихеликобактерный эффект и способность стимулировать выделение муцинов в слизистой оболочке желудка, что обеспечивает ему дополнительные преимущества в процессе эрадикационной терапии НР. Преимущества лечения рабепразолом по сравнению с применением других препаратов из группы

ИПП дает возможность выбора индивидуальных доз препаратов, что предпочтительно у пациентов, получающих лекарственную терапию 5-фторурацилом.

Таким образом, рабепразол по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам выгодно отличается от других ИПП своей стабильной биодоступностью, быстрым началом антисекреторного эффекта и большей выраженностью подавляющего действия на секрецию соляной кислоты.

Наиболее высокая эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии проявляется на фоне пребиотической и пробиотической терапии. Механизмы воздействия пробиотиков на инфекцию НР и их взаимодействие с эрадикационной терапией пока остаются недостаточно исследованными. Однако известно, что некоторые пробиотические штаммы способны ингибировать активность уреазы НР, снижать ее подвижность и способность прикрепляться к эпителиальным клеткам желудка.

Для улучшения переносимости терапии и комплайенса больного мы включили в схему пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в течение 28 дней [54; 127]. Он способствует снижению частоты возникновения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызываемых антихеликобактерным лечением, устранению синдрома избыточного бактериального роста. Кроме того, данные бактерии обладают антихеликобактерным действием [54; 87]. Это связано с их способностью распознавать и связываться в ко-агрегаты с бактерией НР. Затем это соединение, содержащее вредную бактерию, выводится из организма естественным путем.

Мы использовали ребамипид в составе эрадикационной терапии инфекции НР для повышения ее эффективности. Он представляет собой производное хинолинов и оказывает как гастро-, так и энтеропротективный эффект. Защитные свойства ребамипида позволяют использовать его с гастропротективной целью, особенно при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Препарат улучшает кровообращение в слизистой желудка, стимулирует производство гликопротеинов и бикарбонатов, усиливая тем самым

пролиферацию эпителиальных клеток желудка и снижая адгезию НР к эпителиоцитам [3; 72; 85; 104]. Длительный прием ребамипида приводит к регрессу морфологических признаков гастрита, нормализуется проницаемость слизистой оболочки, повышается секреция желудочной слизи. Препарат использован для продолжения лечения после окончания эрадикационной терапии, так как он способствует улучшению репаративных процессов в слизистой оболочке желудка.

Учитывая вышеперечисленное и в соответствии с VI Национальными рекомендациями по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с НР заболеваний [51; 52], нами разработана схема антихеликобактерной и гастропротективной терапии для профилактики поражений гастродуоденальной области у пациентов, инфицированных НР, как до начала лечения, так и в период терапии 5-фторурацилом (получен Патент на изобретение №2806313 от 30.10.2023г).

За две недели до начала противоопухолевой терапии больные принимали:

- 1) ИПП рабепразол (Rabeprazole) 20 мг 2 раза в сутки 14 дней;
- 2) Амоксициллин (Amoxicillin) 1000 мг 2 раза в сутки 14 дней;
- 3) Джозамицин (Josamycin) 1000 мг 2 раза в сутки (или кларитромицин (Clarithromycin) 500 мг 2 раза в сутки) 14 дней;
- 4) Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в капсулах по 200 мг 2 раза в день 14 дней.

Далее с 15-го дня во время терапии 5-фторурацилом проводилась гастропротективная терапия, включающая:

- 1) ИПП рабепразол (Rabeprazole) 20 мг 1 раз в сутки на весь период противоопухолевого лекарственного лечения;
- 2) Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в капсулах по 200 мг 2 раза в день 14 дней;
- 3) Ребамипид (Rebamipid) 100 мг 3 раза в сутки в период противоопухолевого лекарственного лечения, курсами до 8 недель.

Кроме того, в исследование были включены больные, не инфицированные НР. Поэтому им проводилась только гастропротективная терапия с включением

ИПП за 14 дней до химиотерапии, а затем в период противоопухолевой лекарственной терапии: рабепразол (Rabeprazole) 20 мг 1 раз в день, ребамипид (Rebamipid) 100 мг 3 раза в день курсами до 8 недель.

Предложенные схемы антихеликобактерной и/или гастропротективной терапии с применением пероральных форм препаратов удобны в использовании у больных, так как могут применяться амбулаторно, не требуют постоянного наблюдения медицинского персонала за пациентом, имеют низкий риск перекрестного взаимодействия с другими лекарствами, высокий профиль безопасности, направлены на комплексную профилактику поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области при лекарственной терапии 5-фторурацилом.

Всем пациентам обеих групп (n=138) назначалась терапия 5-фторурацилом на протяжении 6 месяцев. Планировалось провести каждому больному 12 курсов. После каждого третьего цикла или при появлении клинических признаков эрозивно-язвенных поражений (диспепсические явления) всем пациентам выполнялось эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта для оценки состояния слизистой оболочки. Симптомы, возникающие у больных во время терапии 5-фторурацилом, оценивались при помощи Международной шкалы токсичности «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 5, 2017 г.) согласно практическим рекомендациям российского общества клинических онкологов (RUSSCO 2025) и клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения Российской Федерации (2024 г.) [43; 79].

2.5. Используемые программы для обработки данных и методы статистического анализа

Статистический анализ данных был выполнен с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2020 и IBM SPSS Statistics версии 16.0 (США). Для описания качественных переменных использовались частоты и проценты. Количе-

ственные показатели представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном с указанием 5-го и 95-го перцентиля (Q1-Q3). Сравнение качественных признаков между двумя независимыми группами выполнялось посредством построения таблиц сопряжённости с дальнейшим расчётом критерия χ^2 Пирсона, отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для поиска взаимосвязи между количественной переменной и переменной, измеренной в номинальной дихотомической шкале, использовался коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ВО ВРЕМЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

Мы проанализировали факторы, способные повлиять на формирование поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области при проведении противоопухолевой терапии.

В ходе проведенного исследования контрольной группы пациентов ($n=70$) было установлено, что 25 человек (что составляет 35,7%) не прошли полный курс лекарственной терапии с использованием 5-фторурацила. Наиболее частой причиной для прерывания лечения оказались побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, зафиксированные у 18 пациентов (25,7%).

Кроме поражения слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, у трех пациентов (4,3%) были зафиксированы и другие причины, по которым пациенты вынуждены были прервать лечение: по одному случаю прерывания химиотерапии зафиксировано при развитии панцитопении (1,4%), печеночной недостаточности токсического генеза (1,4%) и прогрессирования основного заболевания (1,4%). К тому же в четырех случаях (5,7%) прекращение терапии было связано с развитием сопутствующих заболеваний, приведших к летальному исходу (непосредственной причиной смерти у всех трех пациентов стали тромбоэмболические осложнения).

Причины раннего завершения программы лекарственного лечения 5-фторурацилом в группе сравнения представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Причины раннего завершения программы лечения 5-фторурацилом среди пациентов группы сравнения (n=70)

№	Причина	Абс. число больных	%
Полная программа 12 курсов на протяжении 6 месяцев		45	64,3
Прерванная программа		25	35,7
1	Поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта	18	25,7
2	Сопутствующее заболевание с летальным исходом	4	5,7
3	Прогрессирование онкозаболевания	1	1,4
4	Печеночная недостаточность	1	1,4
6	Гематологическая токсичность	1	1,4
Всего		70	100

Мы детально изучили пациентов группы сравнения (n=70), у которых программа химиотерапии прервалась ввиду эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта.

В результате сбора и анализа жалоб пациентов группы сравнения (n=70), которые чаще всего возникали во время лекарственной терапии, было выявлено, что симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта занимают лидирующее место (87,1%), не смотря на низкую эметогенность 5-фторурацила. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса были зарегистрированы у 38,6% больных, симптомы диспепсии у 48,5%.

В таблице 11 представлены характеристики больных из группы сравнения (n=70), у которых программа терапии 5-фторурацилом была закончена раньше 12 курса. Согласно таблице 11, 16 пациентам (22,9%) из группы сравнения (n=70), у которых были выявлены поражения гастродуоденальной области (эрозивные или язвенные поражения желудка, пангастрит или рефлюкс-эзофагит, ранее не диагностированный), возникшие во время лекарственного цитотоксического лечения 5-фторурацилом, проведено менее запланированных 12 курсов ввиду длительного лечения возникших нежелательных явлений.

Таблица 11 – Пациенты группы сравнения (n=70), прервавшие программу терапии 5-фторурацилом ввиду поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта

№	Пол	Возраст (лет)	ИМТ	Данные до лечения 5-фторурацилом	Степень (OLGA)	Развившиеся поражения	Кол-во проведенных курсов
1	Муж	72	27,7	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Пангастрит + эрозия антрального отдела желудка	8
2	Муж	68	19,9	НР-неассоциирован. гастрит	II	Пангастрит + рефлюкс-эзофагит + эрозии кардиального отдела желудка	5
3	Жен	77	28,3	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Рефлюкс-эзофагит + эрозия кард. отдела желудка	10
4	Муж	80	22,8	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Рефлюкс-эзофагит + эрозия кард. отдела желудка	9
5	Жен	75	35,2	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Пангастрит + рефлюкс-эзофагит	11
6	Муж	69	25,0	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Пангастрит + дуоденит + единичная эрозия луковицы двенадцатиперстной кишки	9
7	Муж	68	20,3	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Пангастрит + эрозия антрального отдела желудка	8
8	Жен	72	25,3	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Пангастрит + рефлюкс-эзофагит + язва кардиального отдела желудка	2
9	Муж	67	31,1	НР-неассоциирован. гастрит + дуоденит	IV	Пангастрит + дуоденит	10
10	Жен	74	28,1	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Пангастрит + эрозия антрального отдела желудка	7
11	Муж	72	18,7	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Пангастрит + эрозия антрального отдела желудка	8
12	Муж	66	26,8	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Пангастрит + рефлюкс-эзофагит	8
13	Жен	67	29,4	НР-ассоциирован. гастрит	III	Пангастрит + дуоденит	11
14	Муж	67	20,8	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Эрозии антрального отдела желудка	3
15	Муж	59	26,7	НР-ассоциирован. гастрит	IV	Эрозия антрального отдела желудка	10
16	Жен	73	28,2	НР-неассоциирован. гастрит	I	НР-неассоциирован. гастрит	10
17	Жен	77	23,8	НР-ассоциирован. гастрит	I	НР-ассоциирован. гастрит	10
18	Муж	68	17,9	НР-неассоциирован. гастрит	IV	Пангастрит + эрозия антрального отдела желудка	3

Возникновение данных поражений или усугубление уже существующих являются прямым следствием цитотоксического действия 5-фторурацила. Механизм связан с ингибированием синтеза ДНК и РНК в активно пролиферирующих клетках

эпителия, что приводит к их повреждению, нарушению регенерации и развитию воспаления. Характерные проявления, такие как диффузная гиперемия, отек, десквамация эпителия и формирование эрозивно-язвенных дефектов, возникают в связи с введением цитостатика и соответствуют поражениям 1-3 степени по критериям токсичности СТСАЕ. Таким образом, данные поражения правомерно классифицировать как лекарственные, составляющие существенную часть токсического профиля 5-фторурацила.

Стоит отметить, что поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, встречались крайне редко и были представлены единичными случаями. Данный факт, в сравнении с высокой частотой и выраженностью поражений желудка, позволяет сделать заключение об относительно низком тропизме цитостатика к слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

У 2 больных (2,9%) терапия прекращена ввиду ухудшения общего состояния в связи с возникшим симптомокомплексом со стороны желудочно-кишечного тракта (изменение вкуса, тошнота 1-2 ст., рвота 1-2 ст., боль в эпигастрии 1-2 ст.), снижающим качество жизни пациентов.

У всех больных имелось несколько факторов риска развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. В первую очередь, это наличие онкологического заболевания и проводимая цитотоксическая терапия 5-фторурацилом. Большинство было мужчин; старше 71 года; с избыточной массой тела или ожирением. У многих больных до начала лечения была выявлена НР, а также различная патология гастродуоденальной области (гастрит III-IV степени). Мы оценили показатель относительного риска, отражающий наличие или отсутствие прямой связи между различными факторами риска и развитием эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта, способных повлиять на полноценное проведение цитотоксической терапии (таблица 12).

Таблица 12 – Относительный риск возникновения эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта при лечении 5-фторурацилом в зависимости от исследуемых факторов риска среди пациентов группы сравнения (n=70)

Факторы риска	Кол-во больных	Развились поражения	Относительный риск (ОР)	Доверительный интервал 95% (ДИ)	Уровень значимости (p)
НР-ассоциированный гастрит	57	13	0,99	0,33 – 2,97	p>0,05
Гастриты, вызванные внешними причинами	11	3	1,24	0,42 – 3,64	p>0,05
Степень I (OLGA)	12	2	0,69	0,18 – 2,65	p>0,05
Степень II (OLGA)	13	1	0,29	0,42 – 2,02	p>0,05
Степень III (OLGA)	19	1	0,18	0,03 – 1,26	p>0,05
Степень IV (OLGA)	24	14	6,71	2,48 – 18,16	p<0,05
Возраст старше 71 года	33	7	0,87	0,37 – 2,08	p>0,05
Мужской пол	40	11	1,65	0,64 – 4,25	p>0,05

Уровень значимости взаимосвязи соответствует p<0.05, когда 95% ДИ не включает в себя единицу

На основе проведенного анализа мы получили следующие результаты: показатель относительного риска указывает на прямую зависимость между наличием у пациента воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка IV степени, подтвержденной морфологическим исследованием до начала терапии с применением 5-фторурацила, и риском развития эрозивно-язвенных повреждений желудка. Вероятность возникновения подобных осложнений у таких пациентов возрастает в 6,71 раза по сравнению с другими больными из группы сравнения (p<0,05).

Для остальных анализируемых факторов достоверной корреляции с развитием лекарственных поражений слизистой оболочки пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки при применении 5-фторурацила не установлено (p>0,05).

В рамках исследования нами также была проведена оценка возможной взаимосвязи между индексом массы тела пациентов и частотой развития поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне химиотерапии с включением 5-фторурацила. Целью данного анализа являлось выяснение, влияет ли масса тела пациента на риск развития рассматриваемой патологии, что могло бы быть учтено при индивидуализации профилактических и лечебных подходов.

Для проведения анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена, позволяющий выявить наличие или отсутствие статистически значимой связи между двумя количественными или порядковыми переменными. Расчёты были выполнены с использованием данных, полученных от всех пациентов группы сравнения ($n=70$), и представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Частота возникновения поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта во время терапии 5-фторурацилом в группе сравнения ($n=70$) в зависимости от индекса массы тела больного

Индекс массы тела	Эрозивно-язвенные поражения		Абсолютное значение τ	P
	Развивались (18 человек)	Отсутствовали (52 человека)		
16,0 и менее	0 (0%)	0 (0%)	0,091 (слабая сила связи)	0,452
16,1-18,5	1 (5,56%)	3 (5,77%)		
18,6-24,9	6 (33,33%)	20 (38,46%)		
25,0-29,9	9 (50,00%)	19 (36,54%)		
30,0-34,9	1 (5,56%)	8 (15,39%)		
35,0-39,9	1 (5,56%)	1 (1,92%)		
40,0 и более	0 (0%)	1 (1,92%)		

В результате анализа было установлено, что коэффициент корреляции между индексом массы тела и частотой развития желудочно-кишечных осложнений ока-

зался статистически незначимым. Это означает, что в рамках проведённого исследования не было выявлено достоверной зависимости между ИМТ пациента и риском возникновения гастроинтестинальной токсичности. Пациенты с разным уровнем массы тела — как с недостаточным, нормальным, так и с избыточным ИМТ — демонстрировали сопоставимую частоту развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта в ответ на химиотерапию с применением 5-фторурацила.

В ходе исследования были выявлены причины, из-за которых несвоевременно завершилась терапия 5-фторурацилом у пациентов группы сравнения. Ведущую роль сыграло развитие эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области (22,9%), соответствующих лекарственным поражениям 1-3 степени по критериям токсичности СТСАЕ. При этом у 87,1% пациентов группы сравнения зарегистрированы симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (38,6%) и диспепсии (48,5%) во время цитотоксического лечения. Доказано, что у пациентов с воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки желудка IV степени, диагностированной до начала противоопухолевой терапии 5-фторурацилом, вероятность преждевременного завершения программы лечения ввиду развития осложнений со стороны желудка увеличивается в 6,71 раза ($p < 0,05$).

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

4.1. Особенности применения способа профилактики поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области у больных, получающих 5-фторурацил

Проведённые нами обследования до начала терапии с использованием 5-фторурацила не только позволили оценить исходное состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но и предоставили возможность идентифицировать группу пациентов с повышенным риском развития эрозивно-язвенных поражений, а также разработать тактику их подготовки посредством профилактического лечения.

Пациенты основной группы исследования (n=68) были распределены на две подгруппы в соответствии с уровнем риска возникновения поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Первая подгруппа составила 16 человек (23,5%), имеющих фактор риска в виде воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка IV степени согласно результатам ЭГДС и морфологического исследования. Вторая подгруппа включала 52 пациента (76,5%), у которых данная патология отсутствовала.

Применение способа профилактики поражений желудка и двенадцатиперстной кишки начиналось амбулаторно за 14 дней до первого введения 5-фторурацила. Больные из основной группы, инфицированные НР (51 человек, что составляет 75,0%), прошли профилактическое лечение по следующей схеме:

1. За 14 дней до начала лекарственного лечения 5-фторурацилом:

- рабепразол (Rabeprazole) по 20 мг 2 раза в сутки перед приемом пищи внутрь 14 дней;
- амоксициллин (Amoxicillin) по 1000 мг 2 раза в сутки внутрь 14 дней;

- джозамицин (Josamycin) по 1000 мг 2 раза в сутки (или кларитромицин (Clarithromycin) по 500 мг 2 раза в день) внутрь 14 дней;

- пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки во время приема пищи внутрь 14 дней.

2. Затем с поддерживающей целью проводилось продолжение гастропротективной терапии в период химиотерапии с включением 5-фторурацила:

- рабепразол (Rabeprazole) 20 мг 1 раза в сутки до приема пищи внутрь;

- ребамипид (Rebamipid) 100 мг 3 раза в сутки внутрь до 8 недель;

- пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки во время приема пищи внутрь в течение 14 дней.

Больным из основной группы (n=68), у которых НР не была обнаружена (17 человек), назначалась только профилактическая гастропротективная терапия по следующей схеме:

За 14 дней до начала химиотерапии и в период химиотерапии с включением 5-фторурацила:

- рабепразол (Rabeprazole) по 20 мг 1 раз в сутки до приема пищи внутрь;

- ребамипид (Rebamipid) 100 мг 3 раза в сутки внутрь до 8 недель;

Оценка эффективности предложенной нами схемы лечения проводилась через 28 дней после завершения курса антихеликобактерной терапии с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста. Данное исследование позволило выявлять больных, у которых произошла полная эрадикация НР. Кроме того, для контроля за макроскопическими изменениями слизистой оболочки гастродуоденальной области на протяжении всего периода химиотерапии с применением 5-фторурацила проводилась эзофагогастродуоденоскопия после каждого третьего курса лечения либо при возникновении у пациентов симптомов эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

4.2. Характеристика поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных основной группы на фоне профилактического лечения

Для обеспечения эффективности цитотоксической медикаментозной терапии необходимо строго соблюдать сроки и регулярность приема лекарственных средств. С целью оценки результативности профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки мы проанализировали причины досрочного прекращения лечебной программы с использованием 5-фторурацила и случаи отсрочки начала терапии.

В ходе исследования участников основной группы (n=68) было установлено, что у 12 человек курс лечения 5-фторурацилом был завершен досрочно (менее 12 курсов за 6 месяцев). Наиболее частой причиной этому стали поражения слизистой гастроинтестинальной области, которые развились у 8 пациентов (11,7%). У всех этих больных была диагностирована инфекция НР (100%), у большинства гастрит III-IV степени (87,5%).

Остальными, сравнительно редко встречающимися, но при этом значимыми факторами, повлиявшими на досрочное завершение курса лекарственной терапии, стали случаи прогрессирования онкологического процесса, развитие сопутствующих заболеваний с летальным исходом, а также возникновение печеночной недостаточности. Несмотря на их относительно невысокую распространенность в пределах исследуемой группы, каждый из этих факторов представляет серьёзную клиническую значимость и требует отдельного анализа в контексте общей оценки переносимости и эффективности терапии.

Таблица 14 содержит данные о пациентах основной группы (n=68), у которых курс лечения с применением 5-фторурацила завершился досрочно (до достижения 12 курса).

Таблица 14 – Пациенты основной группы (n=68), прервавшие программу терапии 5-фторурацилом ввиду гастродуоденальных осложнений

№	Пол	Возраст (лет)	ИМТ	Данные до лечения 5-фторурацилом	Степень (OLGA)	Развившиеся поражения	Кол-во проведенных курсов
1	Жен	67	20,9	НР-ассоциированный гастрит	IV	Эрозия антрального отдела желудка	7
2	Жен	70	27,4	НР-ассоциированный гастрит	IV	Эрозии антрального отдела желудка	8
3	Жен	66	25,5	НР-ассоциированный гастрит	III	Пангастрит	6
4	Жен	76	31,2	НР-ассоциированный гастрит	II	Дуоденит, эрозия двенадцатиперстной кишки	8
5	Муж	68	20,9	НР-ассоциированный гастрит	IV	Эрозия кардиального отдела желудка с петехиальными кровоизлияниями	6
6	Муж	65	27,4	НР-ассоциированный гастрит	III	Эрозия антрального отдела желудка	9
7	Муж	77	22,3	НР-ассоциированный гастрит	III	Эрозии антрального отдела желудка с петехиальными кровоизлияниями	9
8	Жен	69	24,3	НР-ассоциированный гастрит + рефлюкс-эзофагит	IV	Рефлюкс-эзофагит + эрозия кардиального отдела желудка	9

Прогрессирование злокачественного заболевания во время проведения курса химиотерапии наблюдалось у двух пациентов, что составило 2,9% от общего числа включённых в исследование. У этих пациентов имело место отсутствие клинического ответа и нарастание симптоматики, сопровождаемое появлением новых метастатических очагов в печени и легких. В таких ситуациях продолжение терапии теряет свою целесообразность, и этим пациентам была изменена тактика лечения основного заболевания с переходом на альтернативные протоколы, включающие другие химиотерапевтические или таргетные препараты.

Ещё одним фактором, приведшим к окончанию лечения, стала тромбоэмболия легочной артерии с летальным исходом, зафиксированная у одного пациента (1,5%).

Кроме того, в исследуемой группе был зарегистрирован один случай печёночной недостаточности (1,5%), что также стало основанием для отмены терапии 5-фторурацилом. У больного были зафиксированы отклонения в биохимических показателях крови, свидетельствующие о нарушении функции печени: уровень общего билирубина составил 41,7 мкмоль/л, АЛТ — 109 Ед/л, АСТ — 189 Ед/л. При проведении гепатопротективной и дезинтоксикационной терапии на протяжении семи недель выраженной положительной динамики в лабораторных показателях зафиксировано не было.

Причины раннего завершения программы лекарственного лечения 5-фторурацилом в основной группе больных представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Причины раннего завершения программы лечения 5-фторурацилом в основной группе (n=68)

№	Причина	Абс. число	%
Полная программа 12 курсов на протяжении 6 месяцев		56	82,4
Прерванная программа		12	17,6
1	Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта	8	11,7
2	Прогрессирование онкозаболевания	2	2,9
3	Печеночная недостаточность	1	1,5
4	ТЭЛА с летальным исходом	1	1,5
Всего		68	100

Таким образом, среди факторов, приводящих к несвоевременному завершению лечения с включением 5-фторурацила у пациентов основной группы, повреждения слизистой гастродуоденальной области выходят на первый план, составляя 11,7%.

В рамках исследования внимание было уделено не только случаям досроч-

ного прекращения терапии 5-фторурацилом, но и причинам, вызывающим временную отсрочку очередного курса лечения. Такие ситуации, хотя и не приводят к полному отказу от терапии, могут существенно влиять на общую эффективность лечения, нарушая ритм введения препарата и способствуя снижению терапевтического ответа.

Среди основной группы пациентов (n=68) отсрочка очередного курса лекарственной терапии 5-фторурацилом была зафиксирована у 9 человек, что составляет 13,2% от общего числа участников. Это свидетельствует о наличии клинически значимых осложнений, требующих временного прекращения химиотерапии до стабилизации состояния пациента.

Анализ причин, приведших к необходимости временной отмены очередного введения препарата, показал следующую структуру (таблица 16):

- Острые эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области были выявлены у 2 пациентов (2,9%). Эти изменения сопровождались болевым синдромом, тошнотой, диспепсическими явлениями.

- Гематологическая токсичность, проявившаяся в виде снижения уровня лейкоцитов, нейтрофилов или гемоглобина, наблюдалась у 4 пациентов (5,9%). Эти нарушения кроветворения представляют собой частое осложнение химиотерапии, требующее приостановки или даже полной отмены лечения.

- Необходимость лечения сопутствующих заболеваний также стала причиной отсрочки у 3 пациентов (4,3%). В данных случаях речь шла о временном ухудшении течения хронических соматических заболеваний, не связанных напрямую с онкологическим процессом, но требующих медицинского вмешательства и стабилизации общего состояния пациента перед продолжением цитостатической терапии.

Наиболее частой причиной отсрочки терапии 5-фторурацилом в основной группе (n=68) стала гематологическая токсичность (5,9%). На втором месте по количеству больных, которым отложили очередной курс лечения 5-фторурацилом, были терапия сопутствующих заболеваний (4,3%) и острые эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области (2,9%).

Таблица 16 – Причины и продолжительность отсрочки курса лечения 5-фторурацилом в основной группе больных (n=68)

№	Причина	Среднее кол-во дней отсрочки	Абс. число больных	%
	Не возникало необходимости в отсрочке курса		59	86,8
	Возникла необходимость отсрочки		9	13,2
1	Острые эрозивно-язвенные поражения слизистой гастродуоденальной области	13	2	2,9
2	Гематологическая токсичность	10	4	5,9
3	Лечение сопутствующих заболеваний	12	3	4,3
Всего			68	100%

Все пациенты, у которых были выявлены эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области по данным эзофагогастродуоденоскопии при применении 5-фторурацила, несмотря на проведение гастропротективной терапии, прошли дополнительный курс лечения в зависимости от результатов анализов на наличие НР.

Если у больного была обнаружена бактерия НР, то ему назначалась дополнительная эрадикационная терапия второй линии в соответствии с VI Национальными рекомендациями по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения, 2016 г.) [51]. В схему эрадикации входили: рабепразол 20 мг 2 раза в день, тетрациклин 500 мг 4 раза в день, метронидазол 500 мг 3 раза в день, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день в течение 14 дней. Далее проводилась контрольная ЭГДС для визуализации эпителизации эрозий.

Если у НР- больного развивались эрозивно-язвенные поражения слизистой гастродуоденальной области, ему повторно при ЭГДС проводился быстрый уреазный тест для исключения инфицирования. Такой пациент в ходе исследования встретился 1 раз. Повторный быстрый уреазный тест у него был отрицательный. Ввиду этого ему проведено следующее лечение: рабепразол 20 мг 2 раза в день 14 дней, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день 14 дней. Далее продолжалась

профилактическая терапия согласно разработанной схеме совместно с висмута трикалия дицитратом: рабепразол 20 мг 1 раз в день, ребамипид 100 мг 3 раза в день, висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 раза в день в течение 6 недель. Возобновление химиотерапии происходило после эпителизации эрозий.

Обобщая данные исследования, мы отметили, что у значительной доли пациентов (50%) диагностируются новые повреждения слизистой гастродуоденальной области во время противоопухолевого лечения на фоне гастрита IV степени, ассоциированного с НР, что в большинстве случаев стало причиной преждевременного завершения программы химиотерапии. Поражения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки могут протекать бессимптомно и усугубиться во время гастротоксичного лечения, что в свою очередь может стать причиной таких осложнений, как кровотечение или перфорация. Это свидетельствует о важности и необходимости мониторинга состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и применения разработанного нами способа профилактики поражений в течение всего периода химиотерапии с 5-фторурацилом.

Клинический пример №1.

Пациент О., 70 лет (основная группа исследования), проходил курс лечения в стационаре ГБУЗ АО ОКОД в 2021 году с установленным диагнозом: рак восходящего отдела ободочной кишки, стадия IIВ (T4aN0M0).

После установления диагноза больному выполнена правосторонняя гемиколэктомия. Оперативное вмешательство прошло без технических осложнений, послеоперационный период протекал без признаков воспаления. После стабилизации состояния пациент был выписан из стационара.

На 10-е сутки после оперативного лечения пациенту проведена эзофагогастродуоденоскопия в целях контроля состояния слизистой. При эндоскопическом и морфологическом исследовании выявлен гастрит IV степени. Допол-

нительно проведено обследование на наличие *Helicobacter pylori* – два проведённых теста (^{13}C -дыхательный уреазный и гистологический) оказались положительными, что свидетельствовало об активной инфекции.

Учитывая выявленные патологические изменения слизистой гастродуоденальной области, высокие риски развития эрозивно-язвенных осложнений на фоне предстоящей химиотерапии и наличие НР, было принято решение о проведении курса эрадикационной терапии и профилактики гастродуоденальных осложнений до начала лекарственного лечения 5-фторурацилом. В течение 14 дней до химиотерапии пациент получал лечение:

- Рабепразол по 20 мг 2 раза в сутки до приема пищи;
- Амоксицилин по 1000 мг 2 раза в сутки;
- Джозамицин по 1000 мг 2 раза в сутки;
- пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZI7648 по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки во время приема пищи.

После завершения курса эрадикации пациенту продолжена пролонгированная гастропротективная терапия, включающая:

- пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZI7648 по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки во время приема пищи, 14 дней;

- Рабепразол 20 мг 1 раз в сутки до приема пищи в течение 6 месяцев на протяжении всей программы адъювантной химиотерапии с включением 5-фторурацила;

- Ребамипид 100 мг 3 раза в сутки в период программы адъювантной химиотерапии с включением 5-фторурацила, до 8 недель.

А также начата химиотерапия по схеме De Gramont (кальция фолинат 400 мг/м^2 в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м^2 в/в струйно в 1-й день + 5-фторурацил 2400 мг/м^2 (по 1200 мг/м^2 46-часовая инфузия в 1-2-й дни; цикл 14 дней).

На фоне лечения проводился постоянный гастроэнтерологический контроль. Пациенту проводилось повторное ЭГДС после 3-го, 6-го и 9-го курсов химиотерапии. По результатам всех обследований эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки не выявлено.

Пациент прошёл курс адъювантной химиотерапии полностью, без пропусков и отсрочек, что является важным критерием успешности лечения. После завершения химиотерапии пациент был выписан под диспансерное наблюдение онколога по месту жительства, где в настоящее время продолжает регулярное наблюдение с целью контроля заболевания и оценки состояния здоровья в отдалённые сроки.

Таким образом, неоднократно выполненные ЭГДС с морфологическим исследованием для оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, выявление НР, а также проведение курса профилактической терапии обеспечило больному непрерывное и полное лечение 5-фторурацилом.

Клинический пример №2.

Больная А., 74 года (группа сравнения) проходила лечение в условиях стационара ГБУЗ АО ОКОД в 2020 году с диагнозом: рак ректосигмоидного отдела, стадия IIIС (T4aN2aM0). Диагноз был установлен на основании данных колоноскопического обследования с последующим гистологическим подтверждением.

После верификации диагноза и оценки стадии опухолевого процесса пациентке было выполнено хирургическое вмешательство — низкая передняя резекция прямой кишки, что является стандартом лечения при локализации опухоли в ректосигмоидном переходе. Операция прошла успешно, без интра- или послеоперационных осложнений.

На этапе до начала адъювантной химиотерапии пациентке была выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Эндоскопически была выявлена картина НР-ассоциированного гастрита IV степени, подтверждённая по результатам морфологического исследования и положительных тестов на НР. Амбулаторно проводилась только антихеликобактерная терапия. Однако гастропротективная терапия до начала и во время химиотерапии проведена не была.

На 28 день после операции начата химиотерапия по схеме De Gramont (кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день

+ 5-фторурацил 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² 46-часовая инфузия в 1-2-й дни; цикл 14 дней).

Лечение проходило планоно. Однако после 7-го курса пациентка предъявила жалобы на выраженную изжогу, не связанную с приёмом пищи. Учитывая наличие ранее выявленного гастрита, было принято решение о проведении контрольной ЭГДС.

При эндоскопическом исследовании была выявлена картина пангастрита, а также эрозии в антральном отделе желудка, что свидетельствовало о развитии эрозивно-воспалительных изменений на фоне химиотерапии (рисунок 7).



Рисунок 7 – Эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка с эрозивными дефектами у больной А. после 7 курса терапии 5-фторурацилом.

Пациентке амбулаторно проведено симптоматическое и гастропротективное лечение. На фоне терапии в течение месяца наблюдалась положительная динамика.

На контрольной ЭГДС, проведённой спустя 30 дней эрозии были в стадии эпителизации, что указывало на частичное восстановление слизистой оболочки желудка. Однако в связи с необходимостью завершения лечения было принято решение об отсрочке очередного курса химиотерапии.

Наличие длительного интервала между курсами химиотерапии привело к преждевременному завершению программы адъювантной терапии с включением 5-фторурацила. Пациентка была выписана под диспансерное наблюдение онколога по месту жительства. Через девять месяцев при контрольном обследовании диагностировано прогрессирование заболевания с появлением множественных очагов в печени. В результате было принято решение о начале программы паллиативного лечения.

Данный случай подчёркивает важность своевременной подготовки пациентов с выявленным НР-ассоциированным гастритом IV степени перед началом химиотерапии и во время ее проведения. Отсутствие профилактической терапии увеличивает риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка, особенно на фоне цитостатического лечения 5-фторурацилом. Это, в свою очередь, приводит к отсрочке или досрочному завершению химиотерапии и, как следствие, снижает эффективность онкологического лечения в целом.

Рассмотренные клинические случаи наглядно демонстрируют значимость проведения профилактического лечения для предотвращения развития нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, получающих химиотерапию с включением 5-фторурацила.

У пациентки А. (пример 2, группа сравнения), которой не проводилось профилактическое лечение, после нескольких курсов химиотерапии были зарегистрированы эрозивные изменения слизистой оболочки желудка, подтверждённые при ЭГДС. Эти осложнения привели к выраженной клинической симптоматике, необходимости назначения дополнительного лечения и, в конечном итоге, — к прекращению адъювантной химиотерапии досрочно из-за длительной отсрочки очередного курса.

В противоположность этому, у пациента О. (пример 1, основная группа исследования), которому заранее проводилась целенаправленная профилактика гастроинтестинальных осложнений, включающая эрадикацию НР, применение ИПП, пробиотиков и гастропротекторов, на протяжении всего курса химиоте-

рапии 5-фторурацилом, не возникло ни клинических, ни эндоскопических признаков эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациент полностью завершил курс лечения без отсрочек и осложнений.

Таким образом, представленные случаи подтверждают, что профилактика эрозивно-язвенных поражений слизистой гастродуоденальной области значительно снижает риск развития повреждения слизистой оболочки при лечении 5-фторурацилом. Эти данные подчёркивают необходимость обязательного гастроэнтерологического обследования и проведения профилактических мероприятий перед началом и во время химиотерапии с 5-фторурацилом.

4.3. Сравнительный анализ частоты возникновения поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области

Для наглядной демонстрации различий в переносимости химиотерапии между пациентами, получавшими и не получавшими профилактическое лечение по разработанной схеме, был проведён сравнительный анализ клинических исходов в двух исследуемых группах. Результаты представлены в виде диаграммы (рисунок 8), отражающей частоту завершения полного курса химиотерапии, случаи развития поражений слизистой гастродуоденальной области, а также другие причины, повлиявшие на прерывание лечения.

Один из ключевых показателей — число пациентов, завершивших полный курс химиотерапии без прерываний и отсрочек. В основной группе ($n=68$) полную программу лечения удалось пройти 56 пациентам, что составляет 82,4% от общего числа. В то же время в группе сравнения ($n=70$) полностью курс завершили только 45 человек (64,3%). Таким образом, доля пациентов, завершивших лечение, в группе с профилактическим подходом оказалась значительно выше (на 18,1%).

Особое внимание в анализе уделено поражениям слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта как одному из наиболее частых и клинически значимых осложнений при применении 5-фторурацила. В группе сравнения,

где профилактика не проводилась, гастродуоденальные поражения были зафиксированы у 16 пациентов, что составляет 22,9%. В основной группе эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки развились лишь у 8 больных, что эквивалентно 11,8%. Эти данные наглядно демонстрируют, что применение гастропротективной терапии позволяет существенно снизить частоту поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта при проведении химиотерапии.

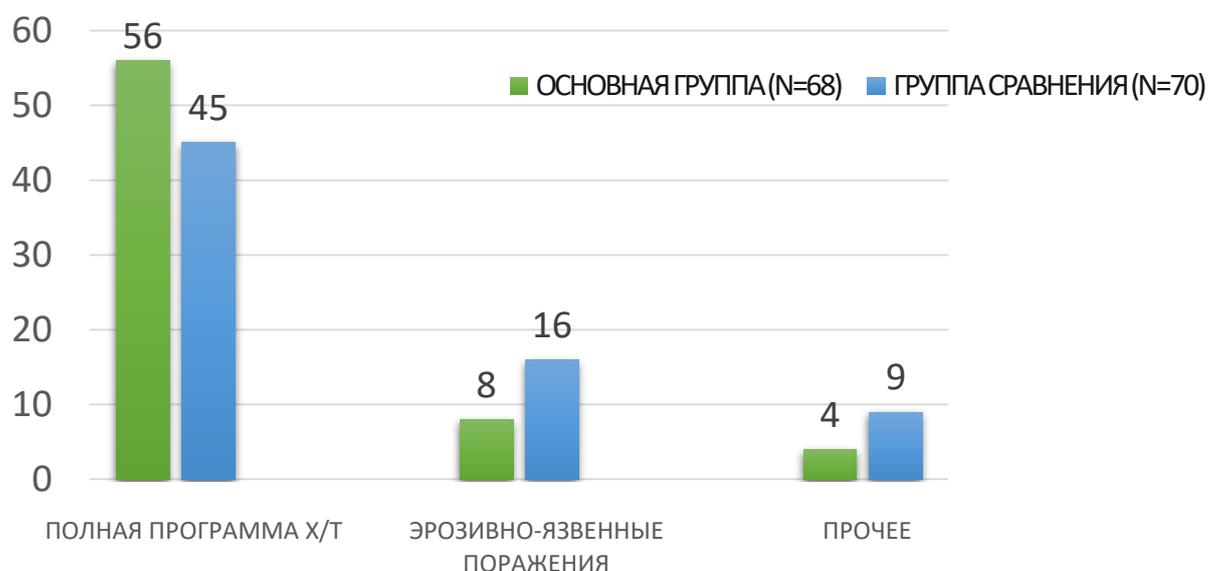


Рисунок 8 – Причины раннего завершения программы лечения 5-фторурацилом в обеих группах

Также были рассмотрены другие причины, приведшие к преждевременному завершению или отсрочке лечения. К ним относятся гематологические нарушения, прогрессирование опухолевого процесса, печёночная недостаточность и другие состояния. В основной группе такие осложнения наблюдались у 4 пациентов, тогда как в группе сравнения их количество составило 9 человек.

Для комплексной оценки эффективности предложенного способа профилактики развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области при проведении лекарственной терапии с включением 5-фторура-

цила нами был выполнен сравнительный анализ частоты возникновения рассматриваемых осложнений в обеих исследуемых группах (n=138). Целью анализа являлось определение степени влияния профилактических мероприятий на снижение риска поражений желудочно-кишечного тракта, особенно у пациентов с предрасположенностью к развитию подобных осложнений.

В рамках анализа была рассмотрена группа сравнения, включающая 70 пациентов, которым не проводилось специальное гастропротективное лечение до и во время химиотерапии. Эта группа, в свою очередь, была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия фактора риска в виде воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка — гастрита IV степени, выявленного при ЭГДС и подтверждённого морфологически.

В первую подгруппу, отнесённую к категории высокого риска развития желудочных осложнений, вошли 24 пациента (34,3%), у которых были выявлены признаки активного воспалительного процесса IV степени слизистой желудка до начала химиотерапии. В результате наблюдения было установлено, что у 14 из 24 пациентов данной подгруппы (58,3%) на фоне проводимой химиотерапии с включением 5-фторурацила развились повреждения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Указанные пациенты предъявляли жалобы на изжогу, боли в эпигастральной области, тошноту, а также имели эндоскопические признаки эрозивно-воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки.

Во вторую подгруппу, отнесённую к категории низкого риска, вошли 46 пациентов, у которых при обследовании не было выявлено признаков воспалительных изменений слизистой желудка IV степени. Однако и в этой подгруппе, несмотря на отсутствие фактора риска, у 2 больных (4,3%) также зафиксировано поражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

На основании полученных расчетов, представленных в таблице 17, выявлена зависимость частоты случаев преждевременного завершения терапии 5-фторурацилом из-за эрозивно-язвенных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и наличием у больного до лечения воспалительной инфильтрации слизистой

оболочки желудка IV степени. Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,001$. В то время как у пациентов без фактора риска частота подобных осложнений остаётся на низком уровне.

Таблица 17 – Частота развития эрозивно-язвенных поражений во время терапии 5-фторурацилом в группе сравнения (n=70)

Группа сравнения (n=70)	Эрозивно-язвенные поражения		Коэффициент сопряженности Пирсона	χ^2
	Развились	Не развились		
Есть фактор риска (n=24)	14 (58,3%)	10 (41,7%)	0,521 (сила связи сильная)	26,068 ($p < 0,001$)
Нет фактора риска (n=46)	2 (4,3%)	44 (95,7%)		

Основная группа (n=68) также была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия фактора риска у больных в виде воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка IV степени. У 16 человек (23,5%) имелся фактор риска, у 52 (76,5%) отсутствовал. Данным пациентам проведена профилактика развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области по разработанной схеме.

В группе больных, имевших более высокий риск развития повреждений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (16 человек), частота поражений составила 25,0% (возникли у 4 человек). В группе больных с низким риском (52 пациента) эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки возникали у 7,7% (4 человека) (таблица 18).

При применении разработанного способа профилактики гастродуоденальных поражений у больных основной группы исследования (n=68) взаимосвязь между фактором риска в виде воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка IV степени нивелируется и не является статистически значимой ($p > 0,05$).

Таблица 18 – Частота развития эрозивно-язвенных поражений во время терапии 5-фторурацилом в основной группе исследования (n=68)

Основная группа (n=68)	Эрозивно-язвенные поражения		Коэффициент сопряженности Пирсона	χ^2
	Развились	Не развились		
Есть фактор риска (n=16)	4 (25,0%)	12 (75,0%)	0,222 (сила связи средняя)	3,531 (p=0,061)
Нет фактора риска (n=52)	4 (7,7%)	48 (92,3%)		

Таким образом, частота развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области в подгруппах с высоким риском в группе сравнения (n=70), где способ профилактики не применялся, составила 58,3%. В основной группе (n=68), где проводилась профилактика – всего 25,0%. Разность частоты возникновения гастродуоденальных осложнений составила 33,3%.

В процессе анализа эффективности профилактического подхода при проведении химиотерапии с использованием 5-фторурацила было выявлено, что в группе сравнения (n = 70) у четырёх пациентов без выраженных факторов риска (гастрит IV степени) развились эрозивно-язвенные поражения желудка, приведшие к преждевременному прерыванию лечения. Эти случаи послужили основанием для более детального изучения возможной связи между профилактическими мероприятиями и развитием подобных осложнений у пациентов, изначально не имевших предрасполагающих факторов.

С этой целью был проведён сравнительный анализ частоты развития гастродуоденальных поражений среди пациентов без факторов риска в двух исследуемых группах — основной (n=68) и группе сравнения (n=70). Результаты анализа представлены в таблице 19, в которой отражена частота возникновения рассматриваемых осложнений на фоне или вне зависимости от применения разработанного способа их профилактики.

На основании этих данных можно заключить, что у пациентов без факторов риска развитие поражений слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцати-

перстной кишки слабо связано с наличием или отсутствием профилактического лечения. То есть, применение гастропротекции у пациентов с изначально благоприятным состоянием слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта не оказывает существенного влияния на риск развития осложнений в ходе химиотерапии 5-фторурацилом.

Таблица 19 – Частота развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта во время терапии 5-фторурацилом у больных без фактора риска в изучаемых группах

Больные без фактора риска	Применение способа профилактики	Эрозивно-язвенные Поражения		Коэффициент сопряженности Пирсона	χ^2
		Развились	Не развились		
Основная группа (n=52)	Применялся	4 (7,7%)	48 (92,3%)	0,07 (сила связи несущественная)	0,475 (p=0,491)
Группа сравнения (n=46)	Не применялся	2 (4,3%)	44 (95,7%)		

Кроме того, нами был выполнен расчёт отношения шансов возникновения поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки желудка IV степени, как фактором риска, в обеих группах (n=138) с учетом использования способа профилактики поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области.

Результаты проведенных расчетов демонстрируют, что риск развития желудочных осложнений, способных привести к преждевременному прерыванию программы химиотерапии 5-фторурацилом, в 4,2 раза выше в группе сравнения (n=70), где профилактика поражений гастродуоденальной области не проводилась. Этот показатель имеет статистическую значимость (p<0,05) (таблица 20).

Таблица 20 – Частота развития эрозивно-язвенных поражений у больных с наличием фактора риска в основной группе и группе сравнения

Пациенты с фактором риска	Способ профилактики гастроинтестинальной токсичности	Развитие эрозивно-язвенных поражений (исход есть)	Эрозивно-язвенные поражения отсутствуют (исхода нет)	ОШ; 95% ДИ; Р
Из основной группы (n=16)	Применялся	4 (25,0%)	12 (75,0%)	4,2; 1,043-16,905; p<0,05
Из группы сравнения (n=24)	Не применялся	14 (58,3%)	10 (41,7%)	

В результате полученных данных мы разработали схему ведения пациентов, которым запланирована терапия с 5-фторурацилом (рисунок 9). Она иллюстрирует алгоритм обследования и ведения пациентов с новообразованиями ободочной кишки или ректосигмоидного отдела, находящихся в послеоперационном периоде после радикального хирургического вмешательства, перед началом и во время проведения химиотерапии с применением 5-фторурацила.

Всем пациентам на данном этапе рекомендуется проведение ЭГДС с целью выявления патологии слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, включая многокомпонентную диагностику НР и морфологическое исследование биопсийного материала.

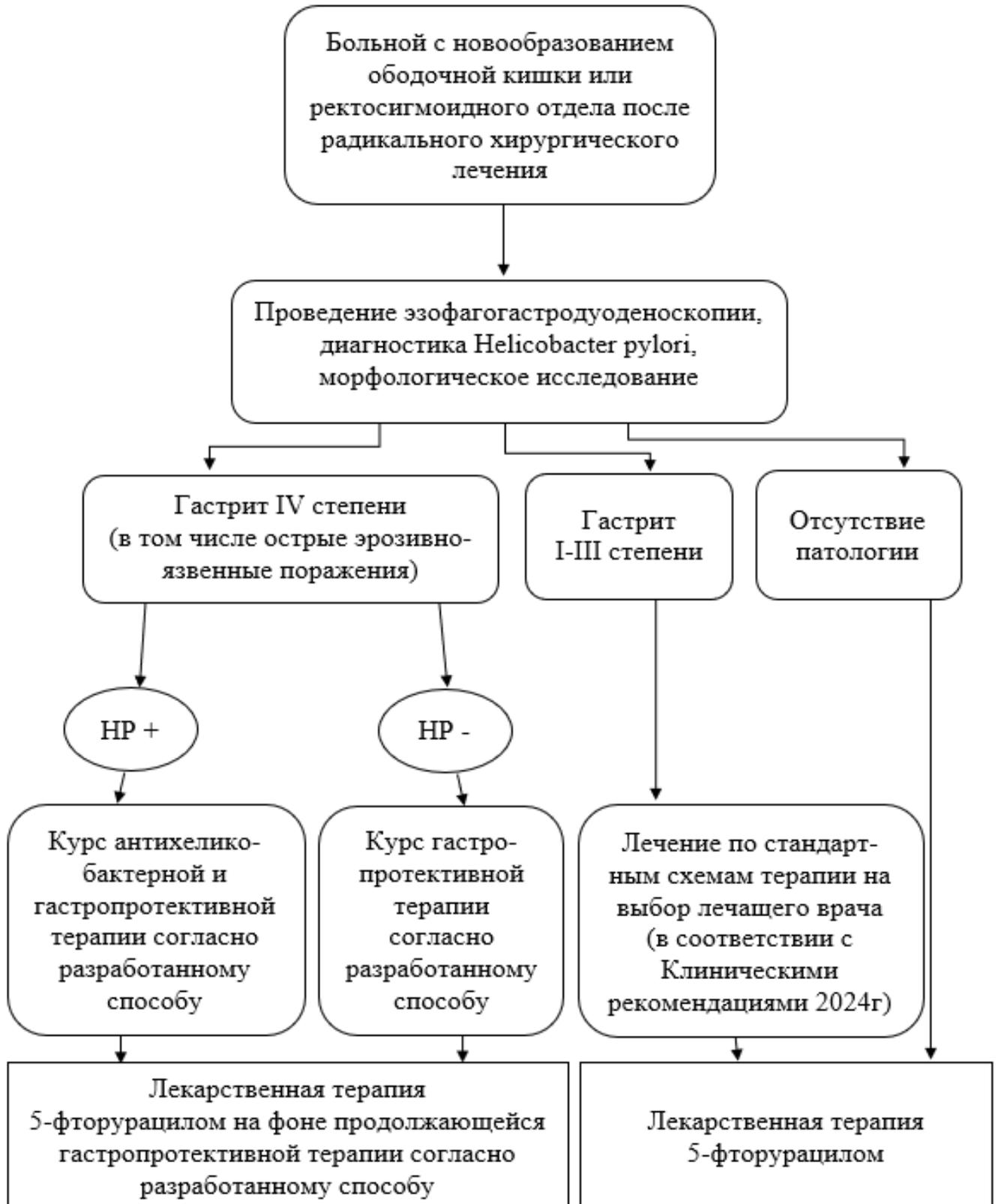


Рисунок 9 – Схема ведения пациентов при планировании лечения 5-фторурацилом

В зависимости от полученных данных пациенты распределяются на три клинико-диагностические группы:

- Первая группа – гастрит IV степени (в том числе острые эрозивно-язвенные поражения)

- При выявлении инфекции НР проводится курс антихеликобактерной терапии, сочетающийся с гастропротективным лечением, согласно разработанному способу.

- При отрицательном результате на НР назначается только гастропротективная терапия, включающая рабепразол, ребамипид.

В обоих случаях химиотерапия 5-фторурацилом начинается на фоне продолжающегося гастропротективного лечения, направленного на защиту слизистой желудка.

- Вторая группа – гастрит I–III степени

Пациенты получают лечение по стандартным схемам терапии на выбор лечащего врача, направленное на улучшение состояния слизистой оболочки. После этого осуществляется химиотерапия без обязательной гастропротекции.

- Отсутствие патологии

В случаях, когда при обследовании не выявлено изменений слизистой оболочки пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки, химиотерапия проводится без предварительной гастропротективной подготовки.

Предложенная схема подчёркивает необходимость персонализированного подхода к каждому пациенту, основанного на результатах эндоскопического и морфологического обследования. Применение профилактической терапии у больных основной группы исследования (n=68) с выраженными воспалительными изменениями слизистой желудка позволила повысить безопасность и переносимость последующего химиотерапевтического лечения у 88,2%.

С целью проведения апробации схемы ведения пациентов при планировании лечения 5-фторурацилом были отобраны 38 человек, которые подверглись про-

спективному 6-месячному наблюдению. Данная группа была сопоставима по возрасту, полу и клинико-лабораторным характеристикам с пациентами из основной группы. Исследуемые из группы апробации были распределены по подгруппам согласно разработанной схеме. Исследование показало, что применение схемы ведения пациентов при назначении терапии 5-фторурацилом способствовало четкому подходу к разработке плана цитотоксического лечения.

4.4. Оценка эффективности антихеликобактерной терапии

В ходе проведённого исследования в основной группе пациентов, включавшей 68 человек, было выявлено, что у 51 пациента (75,0%) имелось инфицирование НР. Учитывая высокий риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, все инфицированные пациенты перед началом химиотерапии с включением 5-фторурацила прошли комплексную подготовку, включающую курс антихеликобактерной терапии в сочетании с гастропротективным лечением.

Целью проводимого лечения являлась профилактика токсических поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Для оценки эффективности предпринятых мер у пациентов регулярно проводилась эзофагогастродуоденоскопия, позволяющая отслеживать макроскопические изменения слизистой оболочки в динамике.

Особое внимание было уделено анализу частоты полной эрадикации НР-инфекции после завершения курса терапии. Для этого всем пациентам, инфицированным НР, через 28 дней после окончания антихеликобактерного лечения был выполнен ¹³С-уреазный дыхательный тест. За две недели перед проведением теста пациенты прекращали приём ИПП чтобы избежать ложноотрицательных результатов.

В результате обследования было установлено, что у 35 из 51 пациента (68,6%) удалось достичь полной эрадикации НР. У остальных 16 больных сохранялось наличие уреазной активности, что свидетельствовало о персистенции инфек-

ции. Этим пациентам был назначен повторный курс терапии — вторая линия антихеликобактерного лечения, соответствующий VI Национальным рекомендациям по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения, 2016 г.). Через месяц после завершения повторного курса лечения снова проводился ¹³C-уреазный дыхательный тест, по результатам которого принималось индивидуальное решение о дальнейшей тактике ведения больного.

Таким образом, разработанная и используемая нами схема профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области демонстрирует высокую эффективность у пациентов со злокачественными новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела при проведении химиотерапии с применением 5-фторурацила.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, возникающие у пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела во время лечения с применением 5-фторурацила, негативно влияют на полноту программы цитотоксической терапии. Это снижает ее эффективность, ухудшает прогноз и качество жизни больных. Согласно данным многочисленных источников литературы, частота развития данных осложнений достигает 40% [8; 79; 142]. Существует множество факторов риска возникновения повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта [58; 77]. Одним из них является инфицированность *Helicobacter pylori*, которая напрямую влияет и усугубляет течение воспалительных процессов слизистой гастродуоденальной области [34; 36; 152].

Проводилось множество исследований по изучению эрозивно-язвенных поражений пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки во время цитотоксического лечения колоректальных опухолей [26; 28; 88; 111]. На современном этапе активно разрабатываются методы профилактики поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта во время терапии 5-фторурацилом [77; 115; 149; 166]. Однако до сих пор не существует единого стандарта их предотвращения [44; 79; 118; 117; 155].

Все вышеизложенное позволяет сформулировать цели и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: совершенствование лечения и снижение риска развития поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, получающих лекарственную терапию 5-фторурацилом.

Поставленная цель достигалась решением следующих задач:

1. Оценить клинические характеристики и исходное состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела после проведенного радикального хирургического лечения до начала терапии 5-фторурацилом.

2. Изучить частоту и структуру поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов, получающих лекарственную терапию 5-фторурацилом.

3. Выявить наличие факторов, определяющих высокий риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта во время терапии 5-фторурацилом.

4. Разработать способ профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки до и во время лекарственной терапии 5-фторурацилом и оценить его эффективность у пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела.

5. Создать схему ведения пациентов до начала и в процессе лекарственного лечения 5-фторурацилом на основе применения способа профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Под нашим наблюдением находилось 138 человек, проходивших лекарственное лечение 5-фторурацилом в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Астраханской области «Областной клинический онкологический диспансер» с января 2020 года по октябрь 2021 года. Пациенты разделены на 2 группы: 68 больных включены в основную группу (ноябрь 2020 – октябрь 2021), 70 пациентов - в группу сравнения (январь 2020 - октябрь 2020).

Всем пациентам проводилось цитотоксическое лечение по схеме: кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день+ 5-фторурацил 400 мг/м² в 1-й день внутривенно струйно + 5-фторурацил 1200 мг/м² в 1-2 дни внутривенно капельно длительно, цикл 14 дней, 12 курсов на протяжении 6 месяцев. Данное лечение показано больным после радикальной операции по поводу новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела.

Критерии включения пациентов были следующие: наличие морфологически

подтвержденного злокачественного новообразования ободочной кишки или ректосигмоидного отдела II-III стадии, проведенное радикальное хирургическое вмешательство, запланированная лекарственная терапия с применением 5-фторурацила.

Пациенты не включались в исследование в случае наличия хотя бы одного из следующих факторов:

- терминальная стадия злокачественного заболевания либо декомпенсация сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца и другие);
- атрофический аутоиммунный гастрит;
- эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе;
- прием системной медикаментозной терапии по поводу различных сопутствующих заболеваний (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и прочие);
- наличие аллергии на антибиотики пенициллинового ряда и макролиды;
- возникновение коронавирусной инфекции во время противоопухолевого лечения.

Возраст больных составил от 49 до 81 года. Распределение по полу было следующее: мужчин – 76, женщин – 62. Возраст больных в большинстве случаев (67 человек – 48,6%) составлял 71 год и старше.

В ходе сбора жалоб и анамнеза у пациентов перед началом терапии с применением 5-фторурацила в послеоперационном периоде у 63,1% регистрируются клинические проявления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде эндоскопически негативной формы гастроэзофагеального рефлюкса (20,4%) и синдрома диспепсии (42,7%).

Всем участникам исследования (n=138) после операции было проведено эндоскопическое исследование слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, дополненное морфологической диагностикой. Пациенты были проанализированы по выявленным изменениям слизистой гастродуоденальной области.

Отсутствие изменений слизистой диагностировано у 6 пациентов (4,4%). НР-ассоциированный гастрит выявлен у 105 человек (76,1%). У 3 человек (2,2%) НР-ассоциированный гастрит и рефлюкс-эзофагит. У 24 пациентов (17,4%) выявлены гастриты и дуодениты, вызванные внешними факторами. Согласно классификации OLGA морфологически преобладал гастрит III-IV степени (62,1%) и I стадии (42,4%).

Наличие патологии у большинства больных (95,6%) подчеркивает важность проведения обязательного эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде для таких пациентов. Методом выбора следует считать ЭГДС, так как данный метод предоставляет не только возможность визуальной оценки состояния слизистой гастродуоденальной области, но и позволяет получить биоптаты для морфологического исследования и выявления НР.

В основную группу (n=68) вошли больные, проходившие лечение в Областном клиническом онкологическом диспансере г. Астрахань по поводу образований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела с ноября 2020 по октябрь 2021 г. Возраст больных составил от 55 до 78 лет (Me – 70,0; Q1-Q3 – 66,0-72,0; 5-95% – 60,0-73,0). Из них мужчин – 36 (52,9%), женщин – 32 (47,1%). 50% пациентов (34 человека) составили лица в возрасте от 71 года и старше.

У пациентов основной группы исследования (n=68) проводилась оценка состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта посредством эндоскопического и морфологического исследований. В результате обследования у 4 больных (5,9%) не было обнаружено патологических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной области. У остальных 64 человек (94,1%) выявлены различные поражения слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. НР-ассоциированный гастрит выявлен у 49 человек (72,1%). У 13 пациентов (19,1%) выявлены гастриты и дуодениты, не связанные с НР. НР-ассоциированный гастрит на фоне рефлюкс-эзофагита диагностирован у 2 человек (2,9%).

Группу сравнения (n=70) составили больные, проходившие лечение по поводу новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела в Областном клиническом онкологическом диспансере города Астрахани в период с января по октябрь 2020 года.

Возраст больных был от 49 до 81 года (Me – 69,5; Q1-Q3 – 65,0-74,0; 5-95% – 59,0-80,0). Наиболее многочисленной группой оказались лица в возрасте 71 года и старше — их было 33 человека (47,1%). Среди этих пациентов мужчины составляли 40 человек (57,1%), женщины — 30 (42,9%).

По результатам проведенного эндоскопического обследования среди пациентов группы сравнения (n=70) патология слизистой оболочки гастродуоденальной области отсутствовала у 2 человек (2,9%). Самым распространенным поражением стал НР-ассоциированный гастрит, обнаруженный у 56 человек (80,0%). У 11 пациентов (15,7%) выявлены гастриты и дуодениты, вызванные внешними факторами. НР-ассоциированный гастрит и рефлюкс-эзофагит диагностирован у 1 человека (1,4%).

В обеих группах исследования значительная часть пациентов относилась к возрастной категории 71 год и старше: в основной группе – 50%, в группе сравнения – 47,1 %. Возрастной состав между группами был статистически не значим (p=0,38). Кроме того, было замечено небольшое преимущество мужчин в обеих группах: их доля составила 52,9% в основной группе и 57,1% в группе сравнения. Среди поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта преобладал НР-ассоциированный гастрит, диагностированный в основной группе у 75,0%, в группе сравнения у 81,4%. Данные характеристики показывают, что группы исследования были сопоставимы.

Статистический анализ данных был выполнен с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2020 и IBM SPSS Statistics версии 16.0 (США). Для описания качественных переменных использовались частоты и проценты. Количественные показатели представлены медианой (Me) и интерквартильным диапазоном с указанием 5-го и 95-го перцентиля (Q1-Q3). Сравнение качественных при-

знаков между двумя независимыми группами выполнялось посредством построения таблиц сопряженности с дальнейшим расчётом критерия χ^2 Пирсона, отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для поиска взаимосвязи между количественной переменной и переменной, измеренной в номинальной дихотомической шкале, использовался коэффициент корреляции Спирмена.

В первую очередь проведен сбор и анализ жалоб пациентов группы сравнения (n=70), которые чаще всего возникали во время лекарственной терапии. Было выявлено, что симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта занимают лидирующее место (87,1%), не смотря на низкую эметогенность 5-фторурацила. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса были зарегистрированы у 38,6% больных, симптомы диспепсии у 48,5%.

При детальном изучении пациентов группы сравнения (n=70) мы обнаружили, что 25 человек (35,7%) получили неполную программу терапии 5-фторурацилом. Наиболее частой причиной этого стало развитие эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области (22,9%), соответствующих 1-3 степени по критериям токсичности СТСАЕ, в большинстве случаев (83,3%) на фоне предшествующего гастрита III-IV степени.

В ходе обследования основной группы пациентов (n=68) было установлено, что 12 больных прошли программу лечения 5-фторурацилом не полностью (менее 12 курсов за 6 месяцев). Распространенным основанием для этого оказались гастродуоденальные поражения слизистой, которые наблюдались у 8 пациентов (11,7%). Все больные были инфицированы НР.

Развитие эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне терапии 5-фторурацилом представляет собой типичное лекарственное осложнение. Его генез непосредственно обусловлен фармакодинамикой препарата: 5-фторурацил нарушает процессы пролиферации и обновления быстро делящихся клеток эпителия, провоцируя их апоптоз, атрофию и последующий дефект. Возникновение или прогрессирование данных патологических изменений коррелирует с курсами химиотерапии, что позволяет отнести их к лекарственным поражениям желудочно-кишечного тракта.

Патологические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне терапии 5-фторурацилом регистрировались в единичных случаях, значительно реже, чем в желудке и пищеводе. На основании этого можно заключить, что 5-фторурацил оказывает минимальное повреждающее действие на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки. Это может быть обусловлено как патофизиологическими особенностями органа, так и его функциональной спецификой.

Нами была исследована связь между патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, диагностированной до начала терапии 5-фторурацилом, и частотой развития поражений во время противоопухолевого лечения у больных группы сравнения ($n=70$), не получающих профилактического лечения. Анализ показал взаимосвязь между появлением эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области и наличием у пациента воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка IV степени, подтвержденной результатами эндоскопического и морфологического исследований перед началом цитотоксической терапии с использованием 5-фторурацила. Риск развития поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при проведении химиотерапии у таких пациентов оказался в 6,71 раза выше по сравнению с другими больными ($p<0,05$).

Для остальных анализируемых факторов достоверной корреляции с развитием лекарственных поражений слизистой оболочки пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки при применении 5-фторурацила не установлено ($p>0,05$).

В связи с выявленной большой группой пациентов, у которых был высокий риск возникновения поражений гастродуоденальной области, разработан способ профилактики поражений слизистой верхних отделов пищеварительного тракта у больных, получающих 5-фторурацил. Данный способ применялся у пациентов основной группы ($n=68$). Лечение осуществлялось до и во время терапии 5-фторурацилом, так как он является гастротоксичным препаратом, способным вызвать поражения желудочно-кишечного тракта до 40% случаев. Профилактика проводилась всем пациентам основной группы в зависимости от инфицированности НР. Она представляла собой антихеликобактерную и/или гастропротективную терапию и назначалось амбулаторно за 14 дней до начала терапии 5-фторурацилом.

За 14 дней до начала противоопухолевой терапии больные, инфицированные НР, принимали:

- 1) ИПП рабепразол (Rabeprazole) 20 мг 2 раза в сутки 14 дней;
- 2) Амоксициллин (Amoxicillin) 1000 мг 2 раза в сутки 14 дней;
- 3) Джозамицин (Josamycin) 1000 мг 2 раза в сутки (или кларитромицин (Clarithromycin) 500 мг 2 раза в сутки) 14 дней;
- 4) Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 1 капсула (200 мг) 2 раза в сутки 14 дней.

Далее с 15-го дня во время терапии 5-фторурацилом проводилась гастропротективная терапия, включающая:

- 1) ИПП рабепразол (Rabeprazole) 20 мг 1 раз в сутки на весь период противоопухолевого лекарственного лечения;
- 2) Пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 1 капсула (200 мг) 2 раза в сутки 14 дней;
- 3) Ребамипид (Rebamipid) 100 мг 3 раза в сутки в период противоопухолевого лекарственного лечения, до 8 недель.

С целью определения пациентов с полной эрадикацией НР в основной группе исследования (n=68) спустя 28 дней после завершения курса антихеликобактерной терапии выполнялся ¹³C-уреазный дыхательный тест. Полная эрадикация бактерии произошла у 35 пациентов, что составляет 68,6%.

В исследование были включены больные, не инфицированные НР. Поэтому им проводилась только гастропротективная терапия за 14 дней до химиотерапии, а затем в течении всего периода противоопухолевой лекарственной терапии, включающая: ИПП рабепразол (Rabeprazole) 20 мг 1 раз в сутки, ребамипид (Rebamipid) 100 мг 3 раза в сутки (до 8 недель).

Для оценки эффективности способа профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время терапии 5-фторурацилом был проведен сравнительный анализ частоты возникновения эрозивно-язвенных осложнений в обеих исследуемых группах (n=138).

Группа сравнения (n=70) была разделена на две подгруппы в зависимости от

наличия фактора риска у больных в виде гастрита IV степени. Подгруппу с высоким риском развития желудочных осложнений составили 24 человека (34,3%). Данным больным профилактическое лечение по предложенному нами способу не проводилось. Из них у 14 (58,3%) развились эрозивно-язвенные поражения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. У 2 больных из подгруппы пациентов с низким риском (46 человек) выявлены эрозии слизистой оболочки желудка, что составило 4,3%.

Основная группа (n=68) также была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия фактора риска у больных в виде воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка IV степени. У 16 человек (23,5%) имелся фактор риска, у 52 (76,5%) отсутствовал. Данным пациентам проведена профилактика развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной области по разработанной схеме. В группе больных, имевших более высокий риск развития рассматриваемых поражений слизистой оболочки (16 человек), частота поражений составила 25,0% (возникли у 4 человек). В группе больных с низким риском (52 пациента) эрозивно-язвенные поражения слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки возникли у 7,7% (4 человека).

Таким образом, частота развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в подгруппах с высоким риском в группе сравнения, где способ профилактики не применялся, составила 58,3%, в основной группе, где проводилась профилактика – 25,0%. Разность частоты возникновения эрозивно-язвенных осложнений составила 33,3%.

Отмеченный в исследовании положительный эффект, выразившийся в статистически значимом снижении частоты поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне терапии 5-фторурацилом, в том числе обусловлен целенаправленным гастропротективным действием ребамипида, который пациенты получали в профилактических целях. Протективный механизм ребамипида в данном контексте является мультифакторным и реализуется за счет нескольких ключевых путей. Во-первых, ребамипид напрямую усиливает выработку

муцина и простагландинов, а также стимулирует синтез высокомолекулярных гликопротеидов, что способствует активному восстановлению и укреплению желудочного слизистого барьера. Во-вторых, он обладает выраженными антиоксидантными свойствами, нейтрализуя активные формы кислорода, индуцируемые цитостатиком, и тем самым снижая оксидативный стресс в слизистой. В-третьих, ребамипид подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, препятствуя развитию воспалительного каскада, инициируемого химиотерапией. Совокупность этих эффектов — усиление цитопротекции, прямая репарация слизистой и противовоспалительное действие — обеспечивает комплексную защиту слизистой оболочки от негативного воздействия 5-фторурацила, что объясняет полученные клинические результаты.

Наряду с этим выявлена зависимость частоты случаев преждевременного завершения терапии 5-фторурацилом из-за гастродуоденальных поражений и наличием у больного до лечения воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка IV степени в группе сравнения, где профилактическое лечение не проводилось ($p < 0,001$). У больных из основной группы на фоне профилактического лечения эта зависимость не прослеживалась.

Ввиду наличия 2 больных без факторов риска, выявленных в группе сравнения ($n=70$), у которых программа химиотерапии с 5-фторурацилом была проведена не в полном объеме ввиду развившихся гастродуоденальных осложнений, мы провели анализ взаимосвязи этого явления с получаемым профилактическим лечением в основной группе исследования.

На основании полученных расчетов, можно утверждать про отсутствие взаимосвязи между развитием изучаемых поражений слизистой у больных без факторов риска на фоне профилактического лечения и без него ($r=0,07$; $\chi^2=0,475$; $p=0,491$).

Затем мы исследовали вероятность возникновения поражений гастродуоденальной области исключительно у пациентов, имеющих гастрит IV степени как фактор риска. Мы провели сравнение результатов между основной группой и группой сравнения в зависимости от применения способа профилактики поражений

слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Анализ продемонстрировал, что вероятность развития эрозивно-язвенных поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а, следовательно, потребность в преждевременном прекращении терапии 5-фторурацилом, была в 4,2 раза выше среди участников группы сравнения, где меры профилактики не применялись, что представляет собой статистически значимый результат (ДИ 1,043-16,905; $p < 0,05$).

Ввиду полученных результатов, мы разработали схему ведения пациентов, которым запланирована терапия 5-фторурацилом. Согласно предложенной схеме, всем больным с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела после радикального хирургического лечения рекомендовано проведение ЭГДС с морфологическим исследованием и определением наличия НР. Если у пациента обнаруживается гастрит IV степени, то ему назначается программа профилактической антихеликобактерной и/или гастропротективной терапии по предложенной схеме в зависимости от наличия НР. Затем проводится лекарственная терапия 5-фторурацилом на фоне продолжающейся гастропротективной терапии.

Данные исследования показали, что использование способа профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки перед началом и во время терапии 5-фторурацилом у пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела из основной группы исследования, имеющих фактор риска в виде воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка IV степени, позволило снизить частоту развития эрозивно-язвенных осложнений с 58,3% до 25,0%, что обеспечило возможность большему числу больных получить цитотоксическое лечение своевременно и в полном объеме. При этом шанс развития поражений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта снижается в 4,2 раза.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов после радикальной операции по поводу новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела до начала лекарственной терапии 5-фторурацилом в 63,1% случаев регистрируются клинические проявления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта в виде эндоскопически негативной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (20,4%) и синдрома диспепсии (42,7%), а также морфологические изменения слизистой оболочки желудка в виде НР-ассоциированного гастрита (78,3%) преимущественно III-IV степени (62,1%) и I стадии (42,4%) по классификации OLGA.

2. Во время терапии 5-фторурацилом у 87,1% пациентов регистрируются симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (38,6%) и диспепсии (48,5%), в 22,9% диагностируются эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области, соответствующие лекарственным поражениям 1-3 степени по критериям токсичности СТСАЕ.

3. При выявлении у пациентов до начала лечения 5-фторурацилом воспалительной инфильтрации слизистой оболочки желудка IV степени риск развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка возрастает в 6,71 раза. Поражения слизистой оболочки пищевода и двенадцатиперстной кишки встречаются реже, значимых факторов риска их развития не выявлено ($p > 0,05$).

4. Способ профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в виде антихеликобактерной и/или гастропротективной терапии, применяемый до и во время лечения 5-фторурацилом у пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, позволяет снизить частоту развития эрозивно-язвенных поражений в 4,2 раза ($p < 0,05$).

5. Предложенная схема ведения пациентов до и во время проведения лекарственного лечения 5-фторурацилом с учетом профилактики поражений слизистой оболочки желудка позволила получить положительный эффект у 88,2% пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела после радикального хирургического лечения до начала лекарственной терапии 5-фторурацилом необходимо проводить эзофагогастродуоденоскопию с морфологическим исследованием слизистой оболочки желудка.

2. Рекомендуется проведение профилактической антихеликобактерной и гастропротективной терапии за 14 дней до начала лечения 5-фторурацилом у больных с гастритом IV степени, инфицированных *Helicobacter pylori*, по схеме: рабепразол по 20 мг 2 раза в день до еды *per os* 14 дней, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день *per os* 14 дней, джозамицин по 1000 мг 2 раза в день (или кларитромицин 500 мг 2 раза в день) *per os* 14 дней, пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день во время еды *per os* 14 дней; затем с поддерживающей целью во время лечения 5-фторурацилом рабепразол 20 мг 1 раз в день *per os*, ребамипид 100 мг 3 раза в день *per os* в период лечения 5-фторурацилом (до 8 недель), а также прием пробиотика *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день во время еды в течение 14 дней *per os*.

3. У больных с гастритом IV степени, не инфицированных *Helicobacter pylori*, рекомендуется проведение гастропротективной терапии за 14 дней до лекарственной терапии 5-фторурацилом по схеме: рабепразол по 20 мг 1 раз в день до еды *per os*, ребамипид 100 мг 3 раза в день *per os*; а затем в период лечения 5-фторурацилом: рабепразол по 20 мг 1 раз в день до еды *per os*, ребамипид 100 мг 3 раза в день *per os* (до 8 недель).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КТ – компьютерная томография

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

HP – *Helicobacter pylori*

ISOO – Международное общество оральной онкологии

MASSC – Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии при раке

OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment

RASSC – общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимов, В. П. Острые хирургические заболевания органов брюшной полости: руководство / под ред. В. П. Акимова – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2021. – 256 с.
2. Амирасланова, И. Т. Повышение эффективности стандартной антихеликобактерной тройной терапии путем добавления пробиотика / И. Т. Амирасланова // General question of world science. – 2019. – С. 19-22.
3. Андреев, Д. Н. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии / Д. Н. Андреев, И. В. Маев // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №. 12. – С. 97-104.
4. Андреев, Д. Н. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет / Д. Н. Андреев, И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №. 11. – С. 24-30.
5. Бабаева, А. Р. Маркеры системного воспаления в патогенезе и оптимизации фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника / А. Р. Бабаева, М. А. Осадчук, Р. В. Видикер [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №. 3. – С. 48-55.
6. Баймашев, А. Ш. Хронический гастрит / А. Ш. Баймашев // European science of the future. – 2020. – С. 12-14.
7. Бакулина, Н. В. Новое в лечении инфекции *H.pylori*. Пробиотики и эрадикация инфекции *H.pylori* / Н. В. Бакулина // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, №. 6-7. – С. 31-34.
8. Барсуков, Ю. А. Фторпиримидины в комплексном лечении операбельного рака прямой кишки / Ю. А. Барсуков, С. И. Ткачев, З. З. Мамедли [и др.] // Тазовая хирургия и онкология. – 2011. – №. 3. – С. 45-51.

9. Белковец, А. В. Эффекты пробиотических биологически активных добавок на показатели эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* инфекции / А. В. Белковец, М. В. Кручинина, Л. В. Щербакова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2025. – Т. 18. – №. 6. – С. 26-32.
10. Бельдиев, С. Н. Спорные вопросы эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты / С. Н. Бельдиев, И. В. Егорова, А. Г. Кононова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, №. 1. – С. 84-90.
11. Богачёв, В. Ю. Консервативные методы лечения и профилактики рубцов кожи / В. Ю. Богачёв, Б. В. Болдин, Г. А. Варич // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2021. – №. 2. – С. 36-41.
12. Бордин, Д. С. История открытия бактерии *Helicobacter pylori* / Д. С. Бордин, М. И. Шенгелия, В. А. Иванова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, №. 2. – С. 283-288.
13. Бордин, Д. С. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI / Д. С. Бордин, М. А. Ливзан, М. Ф. Осипенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 9 (205). – С. 5-21.
14. Бусалаева, Е. И. Современные реалии поддерживающей терапии в онкологии / Е. И. Бусалаева, Н. В. Макарова, С. М. Жучкова [и др.] // Современное состояние диагностики и лечения злокачественных новообразований. – 2021. – С. 145-152.
15. Велиев, А. М. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А. М. Велиев, И. В. Маев, Д. Н. Андреев [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №. 8. – С. 28-33.
16. Волков, В. Е. Хирургическая тактика при травматическом панкреатите / В. Е. Волков, С. В. Волков, Н. Н. Чеснокова // Морфологические науки и клиническая медицина. – 2019. – С. 163-167.

17. Волконский, М. В. Влияние токсичности на объем проведения адъювантной химиотерапии / М. В. Волконский, Б. Л. Нерсесян // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, №. 3s1. – С. 72-76.
18. Володин, Д. В. Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные и неассоциированные с персистенцией *Helicobacter pylori* инфекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.04 / Володин Денис Владимирович. – М.: УНМЦ УДП РФ, 2017 – 17 с.
19. Габибов, Р. С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* / Р. С. Габибов, Р. А. Дадамов, Т. С. Ахмедов // Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6, №. 4. – С. 20-24.
20. Гвоздикова, Е. Н. Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого лечения и/или химиотерапии / Е. Н. Гвоздикова, А. М. Аванесов, Б. М. Мануйлов // Новое в стоматологии. – 2017. – №. 5. – С. 40.
21. Голубкина, Е. В. Эффективность стандартной тройной антихеликобактерной терапии I линии-опыт последнего десятилетия / Е. В. Голубкина, Б. Н. Левитан, А. Р. Умерова [и др.] // Терапия. – 2019. – Т. 5, №. 4. – С. 94-102.
22. Дехнич, Н. Н. Применение стандартной тройной терапии в лечении инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / Н. Н. Дехнич, Ю. А. Хохлова, И. В. Трушин [и др.] // *Consilium medicum*. – 2019. – Т. 21, №. 8. – С. 35-41.
23. Джанибекова, Д. Э. Эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при операциях на органах брюшинного пространства, их профилактика и лечение / Д. Э. Джанибекова, В. В. Кутуков // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, №. 1. – С. 8-20.
24. Долгалёв, И. В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии / И. В. Долгалёв, Е. Н. Карева, Е. А. Лялюкова [и др.] // *Лечащий врач*. – 2021. – Т. 2. – С. 30-34.
25. Жамолова, С. Острый и хронический гастрит / С. Жамолова // *Modern Science and Research*. – 2025. – Т. 4. – №. 5. – С. 142-144.

26. Ибрагимов, Ж. М. Персонализированная химиотерапия колоректального рака на основе фармакогенетических исследований / Ж. М. Ибрагимов, Ш. Х. Ниёзова // *Modern Science*. – 2019. – №. 10-1. – С. 220-230.
27. Иванова, А. К. Оптимизация тактики адъювантной химиотерапии больных раком ободочной кишки с учетом клинико-морфологических характеристик / А. К. Иванова, Р. В. Орлова, Г. А. Раскин [и др.] // *Фарматека*. – 2021. – Т. 28, №. 7. – С. 87-94.
28. Иванова, Ф.Г. Анализ эффективности и токсичности стандартной химиотерапии при раке толстой кишки / Ф. Г. Иванова, В. Е. Гольдберг, В. А. Горбунова // *Сибирский онкологический журнал*. – 2010. – Т. 2. – С. 47-50.
29. Иванова, Ф. Г. Химиотерапия рака толстой кишки / Ф. Г. Иванова, П. М. Иванов, Т. Н. Жарникова [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. – 2025. – №. 4. – С. 47-48.
30. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2021. – Т. 31, №. 4. – С. 70-99.
31. Ираклионова, Н. С. Особенности продукции IL-4 и IL-10 при воспалительных заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / Н. С. Ираклионова, Э. Б. Белан, С. В. Туркина [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. – 2019. – Т. 13. – №. 2-2. – С. 786-788.
32. Ираклионова, Н. С. Особенности продукции Th2-зависимых цитокинов и эозинофильного катионного протеина при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Н. С. Ираклионова, Э. Б. Белан, С. В. Туркина [и др.] // *Астраханский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 15. – №. 2. – С. 30-37.

33. Ираклионова, Н. С. Особенности цитокинового статуса у пациентов с НР-негативным хроническим гастритом / Н. С. Ираклионова, Э. Б. Белан, С. В. Туркина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 199. – С. 57-67.
34. Исаева, Г. Ш. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori* / Г. Ш. Исаева, Р. И. Валиева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20, №. 1. – С. 14-23.
35. Исаева, Г. Ш. Геном *Helicobacter pylori* и патогенность / Г. Ш. Исаева, Р. А. Исаева // Бактериология. – 2021. – Т. 6, №. 1. – С. 37-47.
36. Каттаханова, Р. Ю. Современные методы лечения хеликобактер – ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / Р. Ю. Каттаханова // Новые горизонты - 2021 : сборник материалов VIII Белорусско-Китайского молодежного инновационного форума, 11-12 ноября 2021 года / Белорусский национальный технический университет. – Минск : БНТУ, 2021. – Т. 1. – С. 88-89.
37. Кетова, Г. Г. Актуальность применения фармакогенетического тестирования для прогнозирования токсичности 5-фторурацила / Г. Г. Кетова, В. О. Барышева, М. С. Сальников [и др.] // Непрерывное медицинское образование и наука. – 2023. – Т. 15, №4. – С.10-13.
38. Киселев, Г. Ю. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении хеликобактерной инфекции / Г. Ю. Киселев, К. Л. Горленко, Я. А. Эль-Тарави [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №. 9. – С. 15-26.
39. Кит, О. И. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы / О. И. Кит, Е. А. Дженкова, Э. А. Мирзоян [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. – 2021. – Т. 2, №. 2. – С. 50-56.
40. Кит, О. И. Непосредственные и отдаленные результаты лечения рака прямой кишки / О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, №. 1. – С. 15-23.

41. Клёсов, Р. А. Лекарственное поражение гастроинтестинальной системы и пути ее коррекции (обзор) / Р. А. Клёсов, Н. Н. Каркищенко, О. И. Степанова [и др.] // Биомедицина. – 2020. – Т. 16, №. 3. – С. 14-34.
42. Колесникова, И. Ю. Полипы желудка и атрофический гастрит / И. Ю. Колесникова, А. С. Новикова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31, №. 2. – С. 27-33.
43. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ «Гастрит и дуоденит» 2024. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-priказы/kr-gastrit-duodenit>.
44. Кононенко, И. Б. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии / под ред. М. И. Давыдова – 5-е изд., перераб. и доп.– М.: АБВ-пресс, 2021.
45. Корман, Д. Б. Противоопухолевые препараты, применяемые для лечения злокачественных опухолей органов пищеварения: механизмы действия и фармакокинетика / Д. Б. Корман – Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 2018. – 13 с.
46. Крашенков, О. П. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы) / О. П. Крашенков, И. О. Иваников, Ю. С. Константинова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Т. 10, №. 1. – С. 17-29.
47. Лазебник, Л. Б. Лекарственные гастроэнтеропатии (рекомендации по профилактике и лечению гастроэнтеропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами) / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, С. В. Туркина [и др.] // Терапия. – 2018. – №. 2. – С. 18-33.
48. Лазебник, Л. Б. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии / Л. Б. Лазебник, Е. А. Лялюкова, С. В. Туркина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 5. – С. 4-18.
49. Лазебник, Л. Б. Рекомендации по профилактике и лечению эзофаго-гастроэнтеро-колопатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными

- препаратами / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, С. В. Туркина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №. 3. – С. 4-18.
50. Лазебник, Л. Б. *Helicobacter pylori*, хеликобактериоз и ассоциированные заболевания (VIII Московские соглашения по диагностике и лечению хеликобактериоза у взрослых и детей) Руководство для врачей / Л. Б. Лазебник, Н. Н. Дехнич, С. И. Ситкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – №. 12 (232). – С. 49-145.
51. Лазебник, Л. Б. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). / Л. Б. Лазебник, Е. И. Ткаченко, Д. И. Абдулганиева [и др.] – 2017. – Т. 2. – С. 3-21.
52. Лазебник, Л. Б. VII национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (VII Московские соглашения: методические рекомендации, проект). / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, Н. Н. Дехнич [и др.] – 2021. – 33 с.
53. Ларионова, В. Б. Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями / В. Б. Ларионова, А. В. Снеговой // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, №. 3.
54. Левитан, Б. Н. Современные подходы в лечении хеликобактериоза у больных язвенной болезнью / Б. Н. Левитан, В. В. Скворцова, П. Д. Самохвалова // Медицинский алфавит. – 2022. – №. 40. – С. 7-13.
55. Лопина, О. Д. Актуальные тенденции в лечении кислотозависимых заболеваний: клиническая эффективность и безопасность рабепразола / О. Д. Лопина, Б. К. Нургалиева, Т. Л. Лапина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31, №. 4. – С. 55-63.
56. Лузина, Е. В. Влияние пола, возраста и медицинской деятельности на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* / Е. В. Лузина, Л. Б. Лазебник, Н. В. Ларева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2025. – №. 3. – С. 51-62.

57. Лялюкова, Е. А. Выбор ингибитора протонной помпы с позиций эффективности и безопасности у конкретного пациента / Е. А. Лялюкова, Ю. В. Терещенко, Е. Н. Чернышева [и др.] // Лечащий врач. – 2020. – Т. 8. – С. 6-10.
58. Микша, Я. С. Паллиативная медицинская помощь: гастроэнтерологические нарушения и их коррекция / Я. С. Микша, Е. В. Яковлева – Минск : БГМУ, 2019. – 67 с.
59. Минушкин, О. Н. Хронический гастрит: современное состояние проблемы / О. Н. Минушкин, И. В. Зверков, Н. В. Львова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №. 8. – С. 18-23.
60. Неумоина, М. В. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции / М. В. Неумоина, К. М. Перфилова, Н. В. Неумоина [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2020. – №. 2. – С. 175-184.
61. Нургалиева, Б. К. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* / Б. К. Нургалиева // Наука и здравоохранение. – 2025. – Т. 27. – №. 1. – С. 257-266.
62. Осадчук, А. М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и эзофагит, ассоциированные с применением лекарственных препаратов: современное состояние проблемы / А. М. Осадчук, И. Л. Давыдкин, И. Л. Гриценко [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №. 8. – С. 135-140.
63. Осадчук, А. М. Общие и частные вопросы этиопатогенеза язвенной болезни и рака желудка: современное состояние проблемы / А. М. Осадчук, И. Л. Давыдкин, Т. А. Гриценко [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №. 2. – С. 97-103.
64. Осадчук, М.А. Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения / М. А. Осадчук, А. М. Осадчук // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, №2. - С. 271-276.
65. Ощепкова, С. Ю. Колоректальный рак. Основные аспекты диагностики и лечения / С. Ю. Ощепкова, М. В. Миронченков, Е. С. Миронченкова // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2022. – С. 208-211.

66. Перова, Н. Ю. Некоторые возможности оценки репаративной регенерации при язвенной болезни / Н. Ю. Перова, А. В. Дедов, О. С. Полунина [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2007. – №. 9. – С. 50-51.
67. Поваляев А. В. Лечебно-диагностический алгоритм при эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечениях у больных групп риска / А. В. Поваляев – Москва, 2020. – 215 с.
68. Поздеев, О. К. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации / О. К. Поздеев, А. О. Поздеева, Ю. В. Валеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, №. 3. – С. 273-283.
69. Поздеев, О. К. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. II. Реакция эпителия слизистой оболочки желудка в ответ на колонизацию и персистенцию *H. pylori* / О. К. Поздеев, А. О. Поздеева, Ю. В. Валеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, №. 2. – С. 253-261.
70. Поздеева, А. О. Современное развитие схем эрадикации *Helicobacter pylori* / А. О. Поздеева, О. К. Поздеев, П. Е. Гуляев [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, №. 6. – С. 1037-1049.
71. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 года N 627н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях ободочной кишки II-III стадии (хирургическое лечение)»: офиц. текст. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902390352>.
72. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 апреля 2021 г. N 341н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при злокачественных новообразованиях ободочной кишки и ректосигмоидного отдела»: офиц. текст. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202105170013>.

73. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Система органов пищеварения: учеб. пособие / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 556 с.
74. Рудой, А. С. Ожирение как модифицируемый фактор формирования колоректального рака / А. С. Рудой, А. А. Бова, О. В. Черныш // Медицинские новости. – 2018. – №. 6 (285). – С. 29-34.
75. Русяев, В. Ю. Рабепразол в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и функциональной диспепсии / В. Ю. Русяев, Д. А. Шептулин, Н. В. Шульпекова [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – №. 12. – С. 70-76.
76. Ряпова Э. И. Острый и хронический гастрит: этиология, патогенез, диагностика, лечение / Э. И. Ряпова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2020. – №. 11-1. – С. 74-76.
77. Саржевский, В. О. Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных / В. О. Саржевский, Е. Г. Смирнова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2012. – Т. 7, №. 3. – С. 123-128.
78. Седаков, И. Е. Оценка эффективности применения 5-фторурацила в неоадьювантном режиме эндолимфатической химиотерапии с целью профилактики развития острого послеоперационного панкреатита / И. Е. Седаков, А. Н. Заика, Е. И. Шпаков [и др.] // Новообразование. – 2022. – Т. 14, №. 4. – С. 180-184.
79. Семиглазова, Т. Ю. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2 / Т. Ю. Семиглазова, Н. П. Беляк, Л. Ю. Владимирова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2025. – Т. 15, №. 3s2. – С. 352-364.
80. Симаненков, В. И. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / В. И. Симаненков, И. В. Маев, О. Н. Ткачева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, №. 1. – с. 121-278.
81. Скворцов, В. В. Современные подходы в фармакотерапии хронического гастрита / В. В. Скворцов, Л. В. Заклякова, Б. Н. Левитан [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – №. 15. – С. 40-47.

82. Снеговой, А. В. Итоги и перспективы развития поддерживающей терапии в России. По материалам первой в России конференции Best of MASCC / А. В. Снеговой // Онкогематология. – 2021. – Т. 16, №. 4. – С. 12-22.
83. Содикова, М. Острый и хронический гастрит / М. Содикова, Д.Кахрамонова, С. Инагамова // Modern Science and Research. – 2025. – Т. 4. – №. 5. – С. 145-147.
84. Стаценко, М. Е. Взаимосвязь состояния полости рта и заболеваний желудочно-кишечного тракта / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, И. А. Тыщенко, Л. В. Полетаева; под ред. В. И. Петрова // Монотематический сборник лекций ученых ВолгГМУ. Органы и структуры пищеварительной системы (Вопросы истории, морфологии, физиологии, этиологии, патогенеза некоторых заболеваний, клиники, лечения, профилактики). – Волгоград, 2018. – 464 с.
85. Стаценко, М. Е. Оценка эффективности ребамипида в лечении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, И. А. Тыщенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 9. – С. 74-81.
86. Стаценко, М. Е. Пропедевтика внутренних болезней. Часть IV. Пищевод и желудок : учебное пособие / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, И. А. Тыщенко; М-во здравоохранения Российской Федерации, Волгоградский гос. мед. ун-т. – Волгоград : изд-во ВолгГМУ, 2016. – 127 с.
87. Суворов, А. Н. Практические рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* / А. Н. Суворов, Н. В. Барышникова // Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т. 3, №. 3. – С. 166-178.
88. Тимошкина, Н.Н. Исследование полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с колоректальным раком. / Н. Н. Тимошкина, О. А. Богомолова, И. А. Жужеленко [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, №. 6. – С. 49-56.
89. Токарев, А. А. Патогенез и принципы этиопатогенетической терапии язвенной болезни желудка / А. А. Токарев, Л. В. Сивакова // Аллея науки. – 2019. – Т. 2, №. 5. – С. 274-280.

90. Туркина, С. В. Желудочно-кишечные осложнения пациентов с сахарным диабетом: вопросы диагностики и лечения / С. В. Туркина, М. Е. Стаценко // Лекарственный вестник. – 2018. – Т. 12. – №. 2. – С. 14-22.
91. Туркина, С. В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: возможности современной фармакотерапии / С. В. Туркина, М. Е. Стаценко, И. А. Тыщенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 8. – С. 123-132.
92. Успенский, Ю. П. Проблемы оптимизации лечения инфекции *Helicobacter pylori* / Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова, Ю. А. Фоминых // I Международный конгресс кардиологов и терапевтов : сб. науч. тр., Минск, 12-13 мая 2016 г. – М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; НАН Беларуси ; Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. кардиологии и внутр. болезней ; под ред. Н. П. Митьковской. Минск : Капитал Принт, 2016. – С. 290–302.
93. Федоринов, Д. С. Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ / Д. С. Федоринов, Р. Н. Гейдаров, И. А. Шашков [и др.] // Современная онкология. – 2021. – Т. 23, №. 2. – С. 314-318.
94. Федянин М. Ю. Адьювантная терапия больных раком толстой кишки II стадии—трудное решение для химиотерапевта / М. Ю. Федянин // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9, №. Спецвыпуск 1. – С. 15-22.
95. Федянин, М. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения / М. Ю. Федянин, С. И. Ачкасов, Л. В. Болотина [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, №. 3s2-1. – С. 330-372.
96. Халидова, М. С. Эрадикация *H. pylori* в клинической практике. Бюллетень медицинских интернет-конференций / М. С. Халидова – Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации», 2019. – Т. 9. – №. 8. – С. 348-348.
97. Хендерсон, Д. М. Патопфизиология органов пищеварения / Д. М. Хендерсон – М.: Изд-во Бином, 2023. – 272 с.

98. Хилько, В. С. Роль фторпиримидиновых препаратов в онкологической практике. Аналитический обзор. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosoncoweb.ru/library/chemotherapy/002>.
99. Хлынов, И. Б. Роль *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых в реальной клинической практике / И. Б. Хлынов, Р. И. Акименко, Е. И. Воронина [и др.] // Лечащий Врач. – 2020. – №. 2. – С. 19-22.
100. Цибизова, А. А. Оценка гастропротективной и регенеративной активности жидкого экстракта листьев *Elaeagnus Angustifolia* / А. А. Цибизова, М. У. Сергалиева, О. А. Башкина [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2022. – Т. 6, №. 4 (21). – С. 174-179.
101. Шляхто, Е. В. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний / Е. В. Шляхто, С. В. Недогода, А. О. Конради [и др.] // Национальные клинические рекомендации. – 2017.
102. Шодиева, М. С. Характеристика *Helicobacter pylori* и вопросы эпидемиологии инфекции (обзор литературы) / М. С. Шодиева // Биология и интегративная медицина. – 2021. – №. 5 (52). – С. 42-57.
103. Эсаулова, Т.А. Выраженность нарушений кишечной микробиоты в зависимости от возраста у пациентов гастроэнтерологического стационара / Т. А. Эсаулова, И. И. Кочина, О. В. Базаева [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2020. – №. 3. – С. 191-194.
104. Якубов, А. В. Эффективность ребамипида в качестве гастропротективного препарата при лечении язвенной болезни / А. В. Якубов, Н. И. Пулатова, Ш. А. Саидова [и др.] // Университетская наука: взгляд в будущее. – 2020. – С. 110-112.
105. Arends, J. How to feed patients with gastrointestinal mucositis / J. Arends // Current Opinion in Supportive and Palliative Care. – 2018. – Vol. 12, №. 2. – P. 168-173.
106. Arikapudi, S. Serum Bovine Immunoglobulin for Chemotherapy-Induced Gastrointestinal Mucositis / S. Arikapudi, S. Rashid, L. A. Al Almomani [et al.] // American Journal of Hospice and Palliative Medicine®. – 2018. – Vol. 35, №. 5. – P. 814-817.

107. Blondy, S. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes / S. Blondy, V. David, M. Verdier [et al.] // *Cancer Science*. – 2020. – Vol. 111, №. 9. – P. 3142-3154.
108. Botticelli, A. A nomogram to predict 5-fluorouracil toxicity: when pharmacogenomics meets the patient / A. A. Botticelli, C. E. Onesti, L. Strigari [et al.] // *Anti-Cancer Drugs*. – 2017. – Vol. 28, №. 5. – P. 551-556.
109. Bowen, J. M. Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines / J. M. Bowen, R. J. Gibson, J. K. Collier [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27, №. 10. – P. 4011-4022.
110. Bukkitgar, S. D. Electrochemical behavior of anticancer drug 5-fluorouracil at carbon paste electrode and its analytical application / S. D. Bukkitgar, N. P. Shetti // *Journal of Analytical Science and Technology*. – 2016. – Vol. 7, №. 1. – P. 1-9.
111. Ceylanli, D. Protective Effects of Alpha-Lipoic Acid against 5-Fluorouracil-Induced Gastrointestinal Mucositis in Rats / D. Ceylanlı, A. O. Sehirli, S. Gencosman [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. Vol. 11, №. 10. – P. 1930.
112. Chukwunyere, U. Possible cytoprotective mechanisms of oxytocin against 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis / U. Chukwunyere, M. Mercan, A. O. Sehirli [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2022. – Vol. 49, №. 5. – P. 4055-4059.
113. Crowe, S. E. Helicobacter pylori infection / S. E. Crowe // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380, №. 12. – P. 1158-1165.
114. Da Silva Ferreira, A. R. Pitfalls and novel experimental approaches to optimize microbial interventions for chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis / A. R. Da Silva Ferreira, H. R. Wardill, W. J. Tissing [et al.] // *Current opinion in supportive and palliative care*. – 2020. – Vol. 14, №. 2. – P. 127-134.
115. Deng, L. Simotang Alleviates the Gastrointestinal Side Effects of Chemotherapy by Altering Gut Microbiota / L. Deng, X. Zhou, Z. Lan [et al.] // *Journal of Microbiology and Biotechnology*. – 2022. – Vol. 32, №. 4. – P. 405-418.
116. Denic, M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection / M. Denic, E. Touati, H. De Reuse // *Helicobacter*. – 2020. – Vol. 25. – P. 12736.

117. Elad, S. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy / S. Elad, K. K. F. Cheng, R. V. Lalla [et al.] // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126, №. 19. – P. 4423-4431.
118. Elad, S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: the second set of articles and future directions / S. Elad // *Supportive Care in Cancer*. – 2020. – Vol. 28, №. 5. – P. 2445-2447.
119. Elad, S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019 update: introduction to the first set of articles / S. Elad // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27, №. 10. – P. 3929-3931.
120. Erdem, B. Needling with 5-fluorouracil for encapsulated blebs after Ahmed glaucoma valve implantation / B. Erdem, S. Imamoglu, N. Y. Ercalik // *Cutaneous and Ocular Toxicology*. – 2019. – Vol. 38, №. 4. – P. 395-400.
121. Esch, A. Existe-t-il une alternative à la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX dans les cancers coliques de stade III? / A. Esch, R. Coriat, G. Perkins [et al.] // *La Presse Médicale*. – 2012. – Vol. 41, №. 1. – P. 51-57.
122. Fei, X. Macrophage biology in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / X. Fei, N. Li, X. Xu [et al.] // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2025. – T. 51. – №. 3. – C. 399-416.
123. Frost, F. *Helicobacter pylori* infection associates with fecal microbiota composition and diversity / F. Frost, T. Kacprowski, M. Ruhlemann [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, №. 1. – P. 1-10.
124. Georgopoulos, S. An update on current and advancing pharmacotherapy options for the treatment of *H. pylori* infection / S. Georgopoulos, V. Papastergiou // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 22, №. 6. – P. 729-741.
125. Gmeiner, W. H. Chemistry of fluorinated pyrimidines in the era of personalized medicine / W. H. Gmeiner // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, №. 15. – P. 3438.
126. Godbole, G. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / G. Godbole, F. Mégraud, E. Bessède // *Helicobacter*. – 2020. – Vol. 25. – P. 12735.

127. Goderska, K. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics / K. Goderska, S. Agudo Pena, T. Alarcon // Applied microbiology and biotechnology. – 2018. – Vol. 102, №. 1. – P. 1-7.
128. Gou, H. Protective effect of Bu-Zhong-Yi-Qi decoction, the water extract of Chinese traditional herbal medicine, on 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice / H. Gou, L. Y. Gu, B. Z. Shang [et al.] // Human & Experimental Toxicology. – 2016. – Vol. 35, №. 12. – P. 1243-1251.
129. Gravina, A. G. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review / A. G. Gravina, R. M. Zagari, C. De Musis [et al.] // World journal of gastroenterology. – 2018. – Vol. 24, №. 29. – P. 3204.
130. Guevara, B. Helicobacter pylori: a review of current diagnostic and management strategies / B. Guevara, A. G. Cogdill // Digestive Diseases and Sciences. – 2020. – Vol. 65, №. 7. – P. 1917-1931.
131. Helsby, N. A. A case-control study to assess the ability of the thymine challenge test to predict patients with severe to life threatening fluoropyrimidine-induced gastrointestinal toxicity / N. A. Helsby, J. Duley, K. E. Burns [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2020. – Vol. 86, №. 1. – C. 155-164.
132. Iino, C. Impact of Helicobacter pylori infection on gut microbiota / C. Iino, T. Shimoyama // World Journal of Gastroenterology. – 2021. – Vol. 27, №. 37. – P. 6224.
133. Ioannou, N. 3D-printed long-acting 5-fluorouracil implant to prevent conjunctival fibrosis in glaucoma / N. Ioannou, J. Luo, M. Qin [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2023. – Vol. 75, №. 2. – P. 276-286.
134. Jeong, S. H. Severe 5-Fluorouracil-Associated Gastrointestinal Toxicity Unexplained by Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency and Renal Impairment: Should We Be Investigating Other Elimination Pathways to Assess the Risk of 5-Fluorouracil Toxicity? / S. H. Jeong, O. Chavani, K. Burns [et al.] // European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. – 2021. – Vol. 46, №. 6. – C. 817-820.
135. Ji, R. Impaired gastric mucosal integrity identified by confocal endomicroscopy in Helicobacter pylori-negative functional dyspepsia / R. Ji, P. Wang, G. J. Kou [et al.] // Neurogastroenterology & Motility. – 2020. – Vol. 32, №. 1. – P. 13719.

136. Jordan, V. C. A retrospective: on clinical studies with 5-fluorouracil / V. C. Jordan // *Cancer Research*. – 2016. – Vol. 76, №. 4. – P. 767-768.
137. Karthikeyan, K. Case report on 5-fluorouracil induced cerebrovascular accident / K. Karthikeyan, C. M. Babu, S. Shaji [et al.] // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. – 2021. – Vol. 27, №. 4. – P. 1016-1019.
138. Katelaris, P. Helicobacter pylori World Gastroenterology Organization Global Guideline / P. Katelaris, R. Hunt, F. Bazzoli [et al.] // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2023. – Vol. 57, №. 2. – P. 111-126.
139. Kobuchi, S. Application of pharmacometrics of 5-Fluorouracil to personalized medicine: a tool for predicting pharmacokinetic–pharmacodynamic/toxicodynamic responses / S. Kobuchi, Y. Ito // *Anticancer Research*. – 2020. – Vol. 40, №. 12. – P. 6585-6597.
140. Kotilea, K. Epidemiology, diagnosis and risk factors of Helicobacter pylori infection / K. Kotilea, P. Bontems, E. Touati // *Helicobacter pylori in Human Diseases*. – 2019. – P. 17-33.
141. Kuiken, N. S. S. Biomarkers and non-invasive tests for gastrointestinal mucositis / N. S. S. Kuiken, E. H. Rings, N. M. Blijlevens // *Supportive Care in Cancer*. – 2017. – Vol. 25, №. 9. – P. 2933-2941.
142. Lalla, R. V. Mucositis (oral and gastrointestinal) / R. V. Lalla, J. M. Bowen // *The MASCC textbook of cancer supportive care and survivorship*. – Springer, Cham, 2018. – P. 409-420.
143. Lau, D. K. Impact of pharmacogenomic DPYD variant guided dosing on toxicity in patients receiving fluoropyrimidines for gastrointestinal cancers in a high-volume tertiary centre / D. K. Lau, C. Fong, F. Arouri [et al.] // *BMC cancer*. – 2023. – Vol. 23, №. 1. – P. 380.
144. Lee, Y. C. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection / Y. C. Lee, M. P. Dore, D. Y. Graham // *Annual review of medicine*. – 2022. – Vol. 73, №. 1. – P. 183-195.
145. Liao, P. L. Efficacy of azatyrosine-phenylbutyric hydroxamides, a histone deacetylase inhibitor, on chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis / P. L. Liao,

- S. H. Huang, C. H. Hung [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20, №. 2. – P. 249.
146. Malfertheiner, P. Helicobacter pylori infection / P. Malfertheiner, M. C. Camargo, E. El-Omar [et al.] // Nature reviews disease primers. – 2023. – Vol. 9, №. 1. – P. 19.
147. Malfertheiner, P. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas [et al.] // Gut. – 2022. – Vol. 71, №. 9. – P. 1724-1762.
148. Matsumoto, H. Current and future treatment of Helicobacter pylori infections / H. Matsumoto, A. Shiotani, D. Y. Graham // Helicobacter pylori in Human Diseases. – 2019. – P. 211-225.
149. Medeiros, A. C. Effects of simvastatin on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats / A. C. Medeiros, I. M. Azevedo, M. L. Lima [et al.] // Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. – 2018. – Vol. 45. – P. 1968
150. Mladenova, I. Clinical Relevance of Helicobacter pylori Infection / I. Mladenova // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, №. 16. – P. 3473.
151. Mladenova, I. Transmission of Helicobacter pylori / I. Mladenova, M. Durazzo // Minerva gastroenterologica e dietologica. – 2018. – Vol. 64, №. 3. – P. 251-254.
152. Niv, Y. Helicobacter pylori and gastric mucin expression: a systematic review and meta-analysis / Y. Niv // World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2015. – Vol. 21, №. 31. – P. 9430.
153. Novak, J. A. Mucositis / J. A. Novak, A. Amini // Oncologic Emergency Medicine. – Springer, Cham, 2021. – P. 679-689.
154. O'Connor, A. Review–Treatment of Helicobacter pylori infection 2020 / A. O'Connor, T. Futura, J. P. Gisbert [et al.] // Helicobacter. – 2020. – Vol. 25. – P. 12743.
155. Peterson, D. E. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up / D. E. Peterson, C. B. Boers-Doets, R. J. Bensadoun [et al.] // Annals of Oncology. – 2015. – Vol. 26. – P. 139-151.
156. Porto, B. A. A. Treatment with selenium-enriched Saccharomyces cerevisiae UFMG A-905 partially ameliorates mucositis induced by 5-fluorouracil in mice / B. A.

- A. Porto, C. F. Monteiro, E. L. Souza [et al.] // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 2019. – Vol. 84, №. 1. – P. 117-108.
157. Ranna, V. Development of the MASCC/ISOO clinical practice guidelines for mucositis: an overview of the methods / V. Ranna, K. K. F. Cheng, D. A. Castillo [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2019. – Vol. 27, №. 10. – P. 3933-3948.
158. Saleem, N. Update on the Management of Helicobacter pylori Infection / N. Saleem, C. W. Howden // *Current treatment options in gastroenterology*. – 2020. – Vol. 18, №. 3. – P. 476-487.
159. Savassi, B. Lyophilized Symbiotic Mitigates Mucositis Induced by 5-Fluorouracil / B. Savassi, B. F. Cordeiro, S. H. Silva [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 755871.
160. Sethy, C. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition / C. Sethy, C. N. Kundu // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 137. – P. 111285.
161. Shah, S. C. AGA clinical practice update on the management of refractory Helicobacter pylori infection: expert review / S. C. Shah, P. G. Iyer, S. F. Moss // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160, №. 5. – P. 1831-1841.
162. Singh, S. P. Management of Helicobacter pylori infection: The Bhubaneswar Consensus Report of the Indian Society of Gastroenterology / S. P. Singh, V. Ahuja, U. C. Ghoshal [et al.] // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 40, №. 4. – P. 420-444.
163. Sougiannis, A. T. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience / A. T. Sougiannis, B. N. VanderVeen, J. M. Davis [et al.] // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2021. – Vol. 320. – №. 5. – P. 712-719.
164. Sousa, C. Helicobacter pylori infection: from standard to alternative treatment strategies / C. Sousa, R. Ferreira, N. F. Azevedo [et al.] // *Critical reviews in microbiology*. – 2022. – Vol. 48, №. 3. – P. 376-396.
165. Tefas, C. Beneficial effect of oral administration of zinc sulfate on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats / C. Tefas, L. Ciobanu, C. Berce [et al.] //

- European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2020. – Vol. 24, №. 21. – P. 11365-11373.
166. Thorpe, D. The role of mucins in mucositis / D. Thorpe // *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. – 2019. – Vol. 13, №. 2. – P. 114-118.
167. Tshibangu-Kabamba, E. Helicobacter pylori infection and antibiotic resistance—from biology to clinical implications / E. Tshibangu-Kabamba, Y. Yamaoka // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2021. – Vol. 18, №. 9. – P. 613-629.
168. Umar, Z. Rapid diagnosis and precision treatment of Helicobacter pylori infection in clinical settings / Z. Umar, J. W. Tang, B. J. Marshall [et al.] // *Critical Reviews in Microbiology*. – 2025. – T. 51. – №. 2. – C. 369-398.
169. Vodenkova, S. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future / S. Vodenkova, T. Buchler, K. Cervena [et al.] // *Pharmacology & therapeutics*. – 2020. – Vol. 206. – P. 107447.
170. Webster-Clark, M. Introducing longitudinal cumulative dose to describe chemotherapy patterns over time: Case study of a colon cancer trial / M. Webster-Clark, A. P. Keil, H. K. Sanoff [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 149, №. 2. – P. 394-402.
171. Wonders, K. Y. Dose delays, dose reductions, and relative total dose intensity in patients with advanced cancer who exercised during neoadjuvant chemotherapy treatment / K. Y. Wonders, K. Schmitz, J. Harness // *Integrative Cancer Therapies*. – 2023. – Vol. 22.
172. Xie, P. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update / P. Xie, J. L. Mo, J. H. Liu [et al.] // *Cellular Oncology*. – 2020. – Vol. 43, №. 6. – P. 989-1001.
173. Yeung, C. Y. Modulations of probiotics on gut microbiota in a 5-fluorouracil-induced mouse model of mucositis / C. Y. Yeung, J. S. Chiang Chiau, M. L. Cheng [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 35, №. 5. – P. 806-814.
174. Yu, L. Xianglian Pill combined with 5-fluorouracil enhances antitumor activity and reduces gastrointestinal toxicity in gastric cancer by regulating the p38 MAPK/NF- κ B

- signaling pathway / L. Yu, J. Y. Qin, C. Sun [et al.] // Journal Ethnopharmacology. – 2024. Vol. 326. – P. 117988
175. Zhao, X. Preparation of 5-fluorouracil loaded chitosan microtube via in situ precipitation for glaucoma drainage device application: in vitro and in vivo investigation / X. Zhao, S. Liu, Y. Han [et al.] // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. – 2021. – Vol. 32, №. 14. – P. 1849-1864.
176. Zheng, Y. Interpretation of global colorectal cancer statistics / Y. Zheng, Z. Z. Wang // Zhonghua liu Xing Bing xue za zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi. – 2021. – Vol. 42, №. 1. – P. 149-152.