

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПОРАЖЕНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ВО ВРЕМЯ ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ

Кутуков Владимир Владимирович

д.м.н., профессор

Якименко Ярослава Александровна

аспирант

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Аннотация: Важным компонентом любой схемы цитотоксической лекарственной терапии, назначаемой при раке ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, является 5-фторурацил. Препарат представляет собой антиметаболит пиримидинового основания – урацила, входящего в состав нуклеотидов на азотистых основаниях. 5-фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление опухолевых клеток. Кроме эффективной противоопухолевой активности 5-фторурацил обладает множеством побочных действий, которым подвержены система кроветворения, печень, кожа, нервные клетки, сердечно-сосудистая и мочевыделительная системы. Но чаще всего страдает слизистая оболочка желудка и кишечника. Актуальность проблемы обуславливает отсутствие общепринятых принципов профилактики и лечения поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: 5-фторурацил, адъювантная химиотерапия, мукозит, рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела.

THE OCCURRENCE OF LESIONS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT DURING THERAPY WITH 5-FLUOROURACIL

Kutukov Vladimir Vladimirovich

Yakimenko Yaroslavna Aleksandrovna

Abstract: An important component of any cytotoxic drug therapy regimen prescribed for colon and rectosigmoid cancers is 5-fluorouracil. The drug is an antimetabolite of pyrimidine base – uracil, which is part of nucleotides on nitrogenous bases. 5-fluorouracil disrupts DNA synthesis and causes the formation of structurally imperfect RNA, inhibiting the division of tumor cells. In addition to effective antitumor activity, 5-fluorouracil has many side effects that affect the hematopoiesis system, liver, skin, nerve cells, cardiovascular and urinary systems. But most often the mucous membrane of the stomach and intestines suffers. The urgency of the problem causes the lack of generally accepted principles of prevention and treatment of lesions of the upper gastrointestinal tract.

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

Введение. Среди онкологических заболеваний новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела занимают ведущие позиции по заболеваемости [1, 2]. Пациенты с выявленным новообразованием ободочной кишки или ректосигмоидного отдела II-III стадии проходят длительное лечение продолжительностью от 7 месяцев до года. В современной медицине большое внимание отводится разработке новых методов противоопухолевого лечения. 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.

Материалы и методы. Поиск актуальных научных публикаций по ключевым словам проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru и российских профильных журналах, относящихся к терапии, хирургии, гастроэнтерологии, онкологии за период с 2010 по 2022 гг. Произведен отбор для анализа только полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров. Ключевыми словами для поиска служили «5-фторурацил», «адъювантная химиотерапия», «поддерживающая терапия», «мукозит», «рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела», «гастроинтестинальная токсичность», «5-fluorouracil», «adjuvant chemotherapy», «mucositis», «colon and rectosigmoid cancer», «gastrointestinal toxicity», «Helicobacter pylori». Выбранные литературные данные систематизировались и в дальнейшем использовались для подготовки настоящего обзора.

Результаты и обсуждение. Воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающее вследствие проведения

химиотерапии, называется мукозитом [3]. Появление мукозита является частым и болезненным побочным эффектом противоопухолевого лечения. Клинически сопровождается болевым синдромом в животе, наличием язв на слизистых оболочках, тошнотой, рвотой. Вследствие этого происходит нарушение питания и адекватного поступления жидкости в организм, нарушается барьерная и секреторная функции желудочно-кишечного тракта. Больной становится весьма уязвимым для инфекции, которая может оказаться фатальной, особенно на фоне нейтропении, что является частым осложнением при проведении химиотерапии [3]. 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.

Неотъемлемым компонентом любой схемы цитотоксической лекарственной терапии, назначаемой при раке ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, является 5-фторурацил [1, 2]. При его применении частота развития поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта составляет около 30-40% [3].

Впервые 5-фторурацил был синтезирован в 1957 г. R. Duschinsky и соавт. в процессе работ по синтезу различных фторпиримидинов [4, 5]. В 1997г. A. de Gramont и соавт. разработали популярную схему лечения, названную по автору: лейковорин 200 мг/м² внутривенно в/в капельно в 1, 2-й дни; 5-фторурацил 400 мг/м² в/в струйно 1, 2-й дни; 5-фторурацил 600 мг/м² в/в 22-часовая инфузия 1, 2-й дни; каждые 2 недели.

Кроме рассмотренных причин, способных вызывать мукозиты изучаемых локализаций, накладывающих свой отпечаток во время цитотоксического лечения 5-фторурацилом, данное нежелательное явление отягощает наличие у больных инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [6, 7]. Средняя распространенность *H. pylori* по всему миру составляет 50%. В развивающихся странах показатель инфицированности высокий и составляет 80-90%. К странам с более низким уровнем относятся Австралия (20%), Северная Америка (30-40%), Западная Европа (30-50%) [8]. *H. pylori* — граммотрицательная, спиралевидная бактерия, поражающая около половины населения земного шара, основным резервуаром которой является желудок человека. Длина микроорганизма составляет от 2,0 до 6,5 мкм. На одном из концов имеет 2-6 жгутиков, обеспечивающих штопорообразную подвижность, при помощи которой бактерия может двигаться в слизи на поверхности слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта [9].

H. pylori имеет множество факторов патогенности. К ним относятся: подвижность, адгезия *H. pylori* к эпителиальным клеткам желудка, способность образовывать уреазу. Также бактерии обладают большим разнообразием и генетической гетерогенностью. Согласно данным исследования Garcia-Vallve S. и соавторов генетическое многообразие *H. pylori* возникает благодаря генетическим рекомбинациям, и именно им принадлежит основная роль [10, 11]. Наряду с этим португальские исследователи Figueiredo C. и соавторы доказали связь между уровнем инфицированности популяции и частотой гетерогенности генотипов: чем выше уровень инфицированности, тем выше процент смешанных генотипов [10, 11].

Весь спектр данных факторов патогенности позволяет *H. pylori* проникнуть, удержаться, существовать и размножаться на поверхности и в глубине слизистой оболочки желудка. Также доказано, что наличие бактерии и ее продуктов жизнедеятельности в желудке приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки, и это является еще одним важным звеном в патогенезе инфекции.

В последнее десятилетие резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам увеличивается во всех странах мира [12]. 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% [12]. В 2008-2009гг. 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%. Группа исследователей под руководством F. Megraud провела анализ 20 исследований в Европе, изучавших эффективность стандартной трехкомпонентной терапии, применяемой в 1-й линии, при лечении 2751 больного. При чувствительности штамма *H. pylori* к кларитромицину частота эффективной эрадикации составляла 88%, а при устойчивости только 18% [12].

Суммируя, можно сделать вывод, что лечение инфекции *H. pylori* показано всем инфицированным для устранения воспаления слизистой оболочки желудка. Наиболее актуален этот вопрос среди больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, получающих адъювантную лекарственную терапию с включением 5-фторурацила, что связано с большим риском возникновения гастроинтестинальной токсичности,

лечение которой усложняется и замедляется у *H. pylori*-инфицированных больных. К тому же сложности в проведении данного лечения возникают в связи с преклонным возрастом больных, наличия у них серьезных сопутствующих заболеваний или послеоперационных осложнений.

Эффективность лечения злокачественных новообразований зависит от строгого соблюдения разработанных схем противоопухолевой терапии, а главное сроков введения и доз цитостатиков. Развитие мукозитов у пациентов является причиной редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами лечения, что снижает его эффективность. Рассматриваемую проблему усугубляет отсутствие общепризнанных методов и рекомендаций по профилактике и лечению гастроинтестинальных мукозитов.

Разработка данных способов является актуальной проблемой среди современных ученых. Thorpe D. в 2019г. опубликовал статью, в которой поделился выводами о влиянии секреции муцина на развитие желудочно-кишечных мукозитов. Автор полагает, что большое содержание муцина на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта предотвращает развитие воспаления и уменьшает повреждения, вызванные мукозитом [13]. Группа бразильских ученых под руководством Medeiros A. C. в 2018г. поделилась своим опытом назначения симвастатина для профилактики развития желудочно-кишечных мукозитов на фоне применения химиотерапии с включением 5-фторурацила у крыс, что в целом ослабляет проявления желудочно-кишечного мукозита в модели на животных [13].

Выводы. Согласно проанализированной литературе можно утверждать, что общепринятых методов по профилактике мукозитов со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки не существует. Важность данной темы возрастает в связи с широкой распространенностью *H. pylori*, отсутствием высокоэффективных режимов ее эрадикации, а также большую резистентность к стандартным методам лечения. Ввиду этого проблема является актуальной в современной медицине и требует изучения и разработки методов профилактики поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных, получающих лекарственное лечение с включением 5-фторурацила, что позволит улучшить отсроченные результаты противоопухолевого лечения посредством его полного и своевременного проведения, а также сохранить высокое качество жизни больных.

Список литературы

1. Blondy S. et al. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes //Cancer Science. – 2020. – Т. 111. – №. 9. – p. 3142-3154. <https://doi.org/10.1111/cas.14532>
2. Xie P. et al. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update //Cellular Oncology. – 2020. – Т. 43. – №. 6. – p. 989-1001.
3. Семиглазова Т. Ю. и др. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов //Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – №. 3s2-2. – с. 224-232.
4. Хилько В. С. Роль фторпиримидиновых препаратов в онкологической практике Аналитический обзор.
5. Jordan V. C. A retrospective: on clinical studies with 5-fluorouracil //Cancer Research. – 2016. – Т. 76. – №. 4. – p. 767-768. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0150>
6. Chang W. L., Yeh Y. C., Sheu B. S. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases //Journal of biomedical science. – 2018. – Т. 25. – №. 1. – p. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0466-9>
7. Якименко Я. А. и др. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время терапии 5-фторурацилом //Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21. – №. 6. – С. 119-127. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127>
8. Габибов Р. С., Дадамов Р. А., Ахмедов Т. С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* //Доказательная гастроэнтерология. – 2017. – Т. 6. – №. 4. – с. 20-24.
9. Поздеев О. К. и др. Механизмы взаимодействия *Helicobacter pylori* с эпителием слизистой оболочки желудка. I. Факторы патогенности, способствующие успешной колонизации //Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8. – №. 3. – С. 273-283.
10. Исаева Г. Ш., Валиева Р. И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori* //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20. – №. 1.
11. Кутуков В. В. и др. Профилактика гастроинтестинальных нежелательных явлений во время терапии 5-фторурацилом // Векторы развития современной науки. – 2022. – С. 171-181.

12. Неумоина М. В. и др. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции //Анализ риска здоровью. – 2020. – №. 2. – С. 175-184.
13. Якименко Я. А., Кутуков В. В. Профилактика и лечение мукозитов желудочно-кишечного тракта при терапии с включением 5-фторурацила //ОБЩЕСТВО Учредители: Научно-исследовательский институт педагогики и психологии. – С. 49-54.
14. Голубкина Е. В., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза // Астраханский медицинский журнал. 2018. Т. 13, № 2. с. 6–16. <https://doi.org/10.17021/2018.13.2.6.16>
15. Снеговой А. В. и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии //М.: АБВ-пресс. – 2021.
16. Elad S. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy //Cancer. – 2020. – Т. 126. – №. 19. – p. 4423-4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>
17. Дуванский В. А. Лечебно-диагностический алгоритм при эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечениях у больных групп риска.
18. Терещенко В. С. и др. РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДКА: РОЛЬ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ //Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17. – №. 2. – С. 21-28.

© В.В. Кутуков, Я.А. Якименко, 2023