

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.33-002.446-08-084:615.03

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-97-105

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

### ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

\*Ярославна Александровна Якименко<sup>1</sup>, Владимир Владимирович Кутуков<sup>1</sup>,  
Виталина Викторовна Антонян<sup>1</sup>, Светлана Павловна Гаврилова<sup>2</sup>,  
Эльвира Равильевна Гасанова<sup>2</sup>, Дмитрий Николаевич Богомолов<sup>2</sup>,  
Марат Алилович Газиев<sup>2</sup>, Елена Евгеньевна Андреева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Главной целью исследования стало предупреждение развития язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных колоректальным раком, получающих адъювантную терапию 5-фторурацилом. **Материалы и методы исследования.** В исследование включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом локализованного или местнораспространенного рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела после радикального хирургического лечения. Больных разделили на две группы. В первую группу были включены 28 человек, у которых при проведении фиброгастроудоденоскопии и <sup>13</sup>С-дыхательного уреазного теста была обнаружена *Helicobacter pylori*. Пациенты получали антихеликобактерное и гастропротективное лечение до начала адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом по разработанной схеме. Во вторую группу вошли 32 пациента, у которых тесты на инфицированность *Helicobacter pylori* были отрицательными, эти больные не получали гастропротективную терапию. **Результаты исследования.** Исследование показало эффективность профилактической терапии, проводимой больным из первой группы до начала программы адъювантной химиотерапии, так как язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у таких пациентов выявлялись реже, лучше поддавались консервативной терапии. Кроме того, эта патология не являлась причиной для отсрочки проведения очередного курса лекарственного лечения, включающего в себя 5-фторурацил. При осуществлении превентивного противоязвенного лечения шанс развития язвенных осложнений у пациентов уменьшался в 5,08 раза. Наиболее уязвимыми в плане повреждения слизистой были пациенты женского пола пожилого и старческого возрастов, осложнения у них развивались даже на фоне противоязвенного лечения.

**Ключевые слова:** 5-фторурацил, *Helicobacter pylori*, адъювантная терапия

**Для цитирования:** Якименко Я. А., Кутуков В. В., Антонян В. В., Гаврилова С. П., Гасанова Э. Р., Богомолов Д. Н., Газиев М. А., Андреева Е. Е. Профилактика поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при проведении химиотерапии // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 97–105. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-97-105.

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

### PREVENTION OF DAMAGES OF THE GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA DURING CHEMOTHERAPY

Yaroslavna A. Yakimenko<sup>1</sup>, Vladimir V. Kutukov<sup>1</sup>, Vitalina V. Antonyan<sup>1</sup>,

\* © Якименко Я.А., Кутуков В.В., Антонян В.В., Гаврилова С.П.,  
Гасанова Э.Р., Богомолов Д.Н., Газиев М.А., Андреева Е.Е., 2023

**Abstract.** The main goal of the study was to prevent the development of gastric and duodenal ulcers in patients with colorectal cancer receiving adjuvant therapy with 5-fluorouracil. **Materials and methods.** The study included 60 patients with a verified diagnosis of localized or locally advanced colon and rectosigmoid cancer after radical surgical treatment. The patients are divided into two groups. The first group included 28 people who were found to have *Helicobacter pylori* during fibrogastroduodenoscopy and <sup>13</sup>C-respiratory urease test. Patients underwent anti-*Helicobacter* and gastroprotective therapy before adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil according to the developed scheme. The second group included 32 people. Tests for infection with *Helicobacter pylori* in these patients were negative, they did not receive gastroprotective therapy. **Research results.** The study showed the effectiveness of prophylactic therapy administered to patients from the first group before the start of the adjuvant chemotherapy program, since ulcerative lesions of the mucous membranes of the stomach and duodenum in patients were detected less frequently, responded better to conservative therapy, and also did not cause a delay in the next course of drug treatment, including 5-fluorouracil. When preventive antiulcer treatment was administered, the chance of developing ulcer complications in patients decreased by 5.08 times. The most vulnerable in terms of mucosal damage were female patients of elderly and senile age, complications developed even against the background of antiulcer treatment.

**Keywords:** 5-fluorouracil, *Helicobacter pylori*, adjuvant therapy

**For citation:** Yakimenko Ya. A., Kutukov V. V., Antonyan V. V., Gavrilova S. P., Gasanova E. R., Bogomolov D. N., Gaziev M. A., Andreeva E. E. Prevention of damages of the gastric and duodenal mucosa during chemotherapy. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 97–105. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-97-105. (In Russ.).

**Введение.** Заболеваемость онкологическими заболеваниями толстого кишечника неуклонно растет с каждым годом [1, 2]. Одним из основных методов лечения данной группы пациентов остается цитотоксическая фармакотерапия, при проведении которой приходится не только оценивать эффект от введенных препаратов, но и купировать их нежелательные явления [3, 4]. К часто используемым режимам противоопухолевой терапии относятся схемы, содержащие 5-фторурацил [2, 5]. Их применяют у больных с новообразованиями колоректальной области в послеоперационном периоде [2, 5]. Однако, наряду с положительным терапевтическим эффектом, 5-фторурацил-содержащие режимы оказывают негативное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, часто приводящее к необходимости уменьшения доз препаратов и изменению сроков их введения, что снижает эффективность лечения [3].

По данным литературы, частота возникновения мукозитов при проведении химиотерапии 5-фторурацилом составляет 25–33 % [3]. Данное явление чаще обусловлено прямым воздействием цитостатиков на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вследствие чего замедляется скорость пролиферации и дифференцировки эпителия [3]. К факторам риска развития мукозитов относятся следующие критерии: возраст моложе 30 лет, пол (чаще у женщин), наличие сахарного диабета, нарушение функции почек и печени, режим химиотерапии и дозы препаратов, пути введения противоопухолевых препаратов, недостаточность питания, гипофункция слюнных желез или ксеростомия [3].

При применении 5-фторурацила также возможно язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. К фактору, отягощающему данное нежелательное явление, относят инфицированность *Helicobacter pylori* [6–13]. Воспалительная реакция, развивающаяся в результате ее наличия, усугубляет повреждение желудочного эпителия. Бактерия *Helicobacter pylori* может проникать внутрь клеток слизистой оболочки желудка и вызывать местные и общие иммунные реакции, поддерживать воспаление и ухудшать заживление слизистой [6, 9, 11, 13]. В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* обладает весьма высоким показателем распространенности (50–85 % во взрослой популяции) [9].

Эрадикация *Helicobacter pylori* у больных с поражениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны является основным стандартом лечения [6, 9, 13, 14, 15]. Для эрадикации микроорганизма при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях применяют комплексные схемы, включающие в себя как минимум два антибактериальных препарата в сочетании с ингибиторами протонного насоса [6, 9, 13, 14, 15]. Однако даже при таком подходе частота элиминации возбудителя из организма при применении

распространенных схем лечения в клинической практике не достигает 75 % [4, 6].

Отсутствие лечения и распространение патологического процесса вглубь слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки может стать причиной прободения или кровотечения, что является жизнеугрожающим состоянием [16]. Своевременная диагностика повреждений слизистой оболочки пищеварительного тракта у онкологических пациентов, находящихся на этапах химиотерапии, позволяет проводить терапию в острой фазе без перехода в хроническую форму.

Важность проблемы возрастает в связи с пожилым возрастом и коморбидностью пациентов с онкологическими заболеваниями, составляющими основную и наиболее тяжело поддающуюся лечению осложнений группу.

Вышеизложенное обуславливает актуальность и необходимость проведения исследований, направленных на своевременную диагностику, профилактику и лечение поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне проведения цитотоксической лекарственной терапии 5-фторурацилом, а также разработку новых методов и алгоритмов ведения пациентов в клинической практике.

**Цель:** разработать схему лечения для предупреждения развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных колоректальным раком, получающих адъювантную терапию 5-фторурацилом.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное исследование, в которое было включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом локализованного или местнораспространенного рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела II–III стадии (T4N0M0, T1-4N+M0).

Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме R0. Гистологическое заключение в 100 % случаях подтвердило наличие аденокарциномы. Из исследования исключены больные с язвенной болезнью желудка в анамнезе, получающие антисекреторную или антихеликобактерную терапию, с наличием эрозивно-язвенных поражений на момент проведения обследования до начала лекарственной терапии 5-фторурацилом, получающие системное фармакологическое лечение по поводу различных сопутствующих патологий.

Пациентов разделили на две группы.

Группа 1 (наблюдения) включала в себя 28 человек, которым была выполнена фиброгастродуоденоскопия (при помощи фиброгастроскопа «Olympus GIF-H180» («Olympus», Япония) после проведенного хирургического лечения по поводу рака ободочной кишки или ректосигмоидного отдела, но до начала адъювантной химиотерапии. Кроме того, была проведена диагностика инфицированности данной группы *Helicobacter pylori* при помощи быстрого уреазного теста «Biohit Экспресс-тест Helicobacter pylori UFT300» («Biohit Oy», Финляндия) во время проведения фиброгастродуоденоскопии и <sup>13</sup>C-дыхательного уреазного теста (проводимого на инфракрасном анализаторе «IRIS-DOC» («Kibion GmbH», Германия) с применением тест-системы «Хеликарб» (ООО «Изокарб», Россия). Выбор сразу двух способов выявления *Helicobacter pylori* обусловлен тем, что ни один из методов диагностики не обладает 100 % чувствительностью к ней [13, 15, 17].

Пациенты группы 1 для предупреждения развития язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки получали антихеликобактерную и гастропротективную терапию по разработанной схеме. Для оценки эффективности профилактического лечения больным проводилось определение количества специфических иммуноглобулинов класса А к бактериям вида *Helicobacter pylori* в крови до начала и через месяц после окончания антихеликобактерной терапии. Исследование выполнено на иммуноферментном анализаторе («Тесан», Австрия) с применением тест-системы «Helicobacter pylori IgA ELISA» («DRG Instruments GmbH», Германия). Этот метод является более информативным в рамках представленного исследования, так как по его результатам можно судить об изменении активности инфекционного процесса до и после проведения курса лечения. Кроме того, проводилось определение антигена *Helicobacter pylori* в кале через 28 дней после окончания курса эрадикации при помощи иммунохроматографии на тест-системе «NOVA-Med» («NOVA-Med Ltd», Израиль). Данное исследование позволяло выявлять больных, у которых произошла полная эрадикация *Helicobacter pylori*.

Контрольную группу составили 32 человека, у которых также было диагностировано злокачественное заболевание ободочной кишки или ректосигмоидного отдела II–III стадии (T4N0M0, T1-4N+M0), но оба теста на инфицированность *Helicobacter pylori* были отрицательными. Пациенты группы 2 не получали профилактического лечения.

Обе группы получали цитотоксическое лечение в течение 6 месяцев после радикальной операции по схеме кальция фолинат 400 мг/м<sup>2</sup> в 1 день, 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в 1 день внутривенно струйно, 5-фторурацил 1200 мг/м<sup>2</sup> в 1–2 дни внутривенно капельно; длительно, цикл – 14 дней. Каждому

больному было проведено 12 курсов противоопухолевой терапии. Каждые три курса либо при возникновении симптомов язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки больным делали фиброгастростроудоденоскопию.

Медиана возраста в группе 1 составила 62 [59; 67] года, в группе 2 также – 62 [58; 65] года, группы были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,629$ ). Группа 1 была представлена 15 женщинами и 13 мужчинами, группа 2 – 17 женщинами и 15 мужчинами.

Статистический анализ проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 26.0» (США). Для представления непрерывных данных, с учетом непараметрического их распределения, использовали медиану (Me) и интерквартильный размах с указанием 25 и 75 перцентилей ( $Q_1$ - $Q_3$ ). При описании качественных показателей указывали частоты и проценты. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществляли при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона, ОШ и 95 % ДИ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 4, заседание ЛЭК от 19.05.2022 г.).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Первым этапом исследования стала разработка схемы лечения онкологических больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, инфицированных *Helicobacter pylori*. Представленная схема лечения включала в себя рабепразол, амоксициллин, джозамицин, пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Продолжительность антихеликобактерной терапии составляла 10 дней. Из ингибиторов протонной помпы был выбран рабепразол, так как особенности его метаболизма в системе цитохромов P450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий, что делает лечение безопасным при необходимости приема препаратов для терапии синхронно протекающих заболеваний [15]. Амоксициллин – ключевой компонент в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*, характеризуется высокой природной активностью в отношении *Helicobacter pylori* и низким уровнем вторичной резистентности. Амоксициллин быстро и полно абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Из антибактериальных препаратов помимо амоксициллина был выбран макролид джозамицин, который обладает особыми свойствами. В отличие от других препаратов этой группы, он содержит 16-членное лактонное кольцо и длинную боковую цепь. Джозамицин устойчив к кислой среде желудка, а вследствие низкой степени связывания с белками хорошо проникает в различные ткани, оказывая бактериостатическое действие путём соединения с рибосомами бактерий и блокирования синтеза белка. Джозамицин воздействует на патогены, расположенные внутриклеточно. Применение в схеме амоксициллина, который воздействует на поверхностно расположенные микроорганизмы, и джозамицина, способного уничтожать внутриклеточные патогены, позволяет достичь более эффективной эрадикации *Helicobacter pylori* [9]. С целью повышения эффективности антихеликобактерной терапии и снижения частоты возникновения нежелательных явлений в схему включен пробиотик, содержащий *Lactobacillus reuteri*, который больные продолжали принимать после окончания основного курса в течение месяца [13].

Больные, включенные в группу 1, получали антихеликобактерную и гастропротективную терапию по представленной схеме. Лечение проводили амбулаторно до начала программы адъювантной химиотерапии, содержащей 5-фторурацил. Частота язвенного поражения слизистой оболочки желудка в обследуемых группах представлена в таблице.

Таблица. Частота язвенных поражений слизистой желудка в группах наблюдения  
Table. The frequency of ulcerative lesions of the gastric mucosa in the observation groups

| Группы наблюдения | Язвенное поражение слизистой желудка |                    | P     | ОШ; 95 % ДИ      |
|-------------------|--------------------------------------|--------------------|-------|------------------|
|                   | Не развивалось, n (%)                | Развивалось, n (%) |       |                  |
| Группа 1, n = 28  | 26 (92,9)                            | 2 (7,1)            | 0,036 | 5,08; 1,01–26,32 |
| Группа 1, n = 32  | 23 (71,9)                            | 9 (28,1)           |       |                  |

Примечание: различия показателей статистически значимы при  $p < 0,05$

Note: differences in indicators are statistically significant at  $p < 0,05$

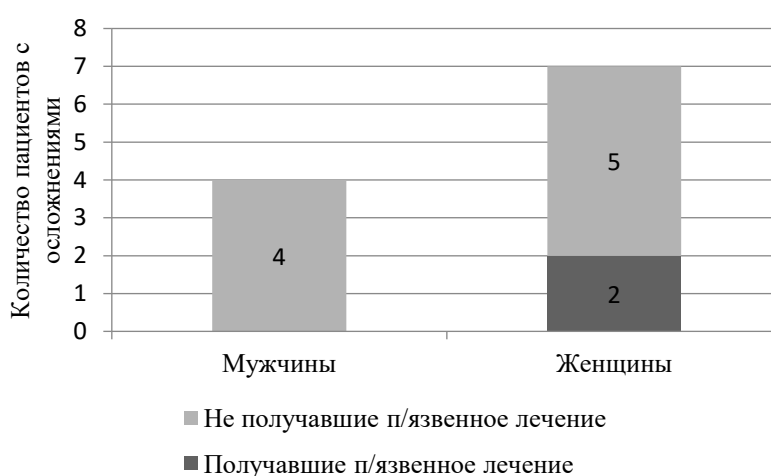
Как следует из таблицы, язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в группе больных, получавших противоязвенное лечение, развивались статистически значимо ( $p = 0,036$ ) реже, чем в группе контроля. Они возникли у 2 (7,1 %) человек. Медиана времени возникновения данного осложнения составила 32 недели (24–40) от начала цитотоксической терапии.

Язвенные дефекты хорошо поддавались консервативной терапии. Адъювантная программа химиотерапии была проведена каждому больному в соответствии со схемой лечения, необходимости в увеличении времени между курсами не было, нарушения цикличности введения препаратов не возникало. У 25 (89,2 %) человек было зафиксировано значительное снижение количества специфических иммуноглобулинов класса А к бактериям вида *Helicobacter pylori* в крови и в среднем составило менее 25 МЕ/мл (среднее значение данного показателя до начала эрадикационной терапии составило 39,84 МЕ/мл). У 19 (67,8 %) больных антиген *Helicobacter pylori* в кале отсутствовал.

В группе 2 частота нежелательных явлений была значительно больше. Язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 9 (28,1 %) человек. Они возникали чаще в начале лечения, в среднем – на 23 неделе. Данные язвенные поражения хуже поддавались лечению, а отсрочка очередного курса составила от 2 до 10 дней.

Шанс развития язвенных осложнений у пациентов при проведении у них предварительного противоязвенного лечения уменьшался в 5,08 раза (95 % ДИ – 1,01–26,32) по сравнению с пациентами, которым противоязвенного лечения не проводилось.

Данные по оценке в обследуемых группах зависимости развития ulcerогенного эффекта от пола представлены на рисунке 1.

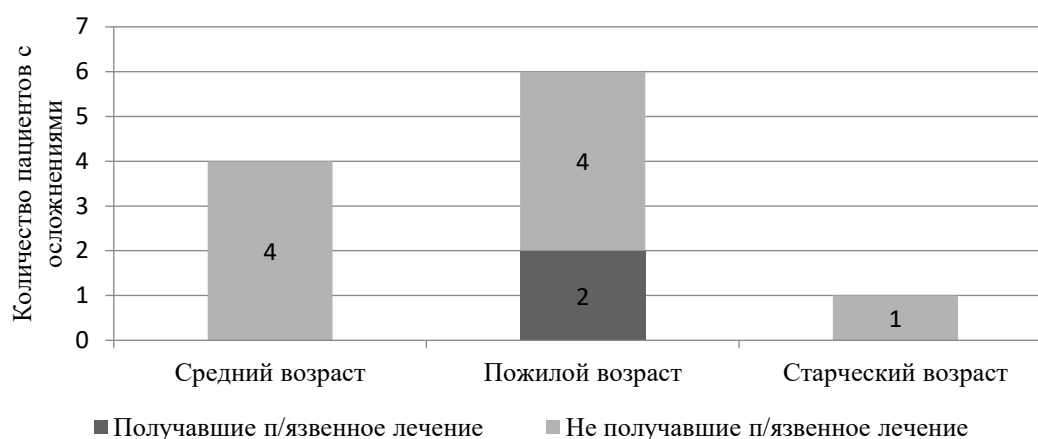


**Рис. 1. Частота язвенных поражений слизистой желудка в группах наблюдения в зависимости от пола**  
**Fig. 1. The frequency of ulcerative lesions of the gastric mucosa in the observation groups depending on gender**

В группе 1 в 100 % случаев осложнения развились у женщин. В группе 2 частота развития осложнений у мужчин и женщин была сопоставима ( $p = 1,0$ ): 5 (55,6 %) осложнений возникли у женщин, 4 (44,4 %) – у мужчин. Таким образом, можно говорить о том, что частота поражений слизистой желудка у пациентов, не получавших противоязвенное лечение, не зависит от пола, а эффективность превентивной противоязвенной терапии более высока у мужчин.

Также представлялось интересным проанализировать частоту поражения слизистой оболочки желудка в зависимости от возраста. Для этого пациенты обследуемых групп были разделены на группы в соответствии с классификацией ВОЗ (2012 г.): 18–44 лет – молодой возраст, 45–59 лет – средний возраст; 60–74 года – пожилой возраст, 75–90 лет – старческий возраст; старше 90 лет – долгожители. По возрастам пациенты распределились таким образом: группа 1 (наблюдения) – 2 пациента молодого, 8 человек среднего и 18 больных пожилого возраста; группа 2 (контроля) – 8 больных среднего, 21 пожилого и 1 старческого возраста.

Полученные данные представлены на рисунке 2.



**Рис. 2. Частота язвенных поражений слизистой желудка в группах наблюдения в зависимости от возраста**  
**Fig. 2. The frequency of ulcerative lesions of the gastric mucosa in the observation groups depending on age**

В группе пациентов, получавших противоязвенное лечение, оба осложнения развились у лиц пожилого возраста. Среди пациентов контрольной группы 4 (44,4 %) осложнения появились у больных среднего возраста и 4 (44,4 %) осложнения – у лиц пожилого возраста. В этой группе имелся только 1 пациент старческого возраста, у него также развилось язвенное поражение слизистой. У больных молодого возраста осложнения ни в одной из групп не развивались. Можно говорить о том, что наиболее уязвимыми в плане развития язвенного поражения слизистой желудка на фоне проведения противоопухолевого лечения являются лица пожилого и старческого возрастов. Наиболее вероятно, что это обусловлено возраст-зависимым ухудшением микроциркуляции как значимой составляющей физиологической цитопротекции.

**Закключение.** Исследование показало эффективность профилактического лечения язвенных поражений слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, проводимого до начала программы адъювантной химиотерапии с включением 5-фторурацила. При осуществлении превентивного противоязвенного лечения шанс развития язвенных осложнений у пациентов уменьшался в 5,08 раза. Разность частоты возникновения гастроинтестинальных нежелательных явлений с группой контроля составила 17,9 % (7,1 % против 28,1 %). Полная эрадикация *Helicobacter pylori* была достигнута у 19 человек, а снижение инфекционной активности зафиксировано у 25 больных. Слизистая оболочка пищеварительного тракта лучше и быстрее поддавалась противоязвенному лечению, а увеличения периода между курсами химиотерапии не потребовалось. Наиболее уязвимыми в плане повреждения слизистой были пациенты женского пола, пожилого и старческого возрастов, осложнения у них развивались даже на фоне предварительной протективной терапии.

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

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

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

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

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

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

### Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
2. Blondy S., David V., Verdier M., Mathonnet M., Perraud Au., Christou N. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer : From classical pathways to promising processes // Cancer Science. 2020. Vol. 111, no. 9. P. 3142–3154.

3. Донюш Е. К., Тиганова О. А., Абузин М. Н., Бельмер С. В. Диагностика и лечение гастроэнтерологических осложнений химиотерапии у онкогематологических больных в педиатрической практике // *Лечащий врач*. 2017. № 1. С. 27–33.
4. Rejhová A., Opatková A., Čumová A., Vodička P., Slíva D. Natural compounds and combination therapy in colorectal cancer treatment // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 144. P. 582–594.
5. Федянин М. Ю., Ачкасов С. И., Болотина Л. В., Гладков О. А., Глебовская В. В., Гордеев С. С., Карачун А. М., Козлов Н. А., Любченко Л. Н., Малихова О. А., Мамедли З. З., Медведева Б. М., Обухова О. А., Петров А. С., Подлужный Д. В., Проценко С. А., Рыжков А. Д., Рыков И. В., Сидоров Д. В., Трякин А. А., Цуканов А. С., Шелыгин Ю. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // *Злокачественные опухоли*. 2020. № 10 (3S2-1). С. 350–391. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22.
6. Андреев Д. Н., Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 11. С. 24–30.
7. Каттаханова Р. Ю. Современные методы лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // *Новые горизонты – 2021 : сборник материалов VIII Белорусско-Китайского молодежного инновационного форума (Минск, 11–12 ноября 2021 г.)*. Минск : Белорусский национальный технический университет, 2021. Т. 1. С. 88–89.
8. Минушкин О. Н., Зверков И. В., Львова Н. В., Скибина Ю. С., Иневатова В. С. Хронический гастрит: современное состояние проблемы // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 8. С. 18–23.
9. Успенский Ю. П., Барышникова Н. В., Фоминых Ю. А., Рустамов М. Н., Сарсенбаева А. С. Проблемы оптимизации лечения инфекции *Helicobacter pylori* // *I Международный конгресс кардиологов и терапевтов : сборник научных трудов (Минск, 12–13 мая 2016 г.) / под ред. Н. П. Митьковской*. Минск : Капитал Принт, 2016. С. 290–302.
10. Шевченко А. С., Савчук В. В. Хронический гастрит // *Вестник научного общества студентов, аспирантов и молодых ученых*. 2017. № 3. С. 175–179.
11. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity // *Toxins*. 2019. Vol. 11, no. 11. P. 677.
12. Crowe S. E. *Helicobacter pylori* infection // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, no. 12. P. 1158–1165.
13. De Brito B. B., França da Silva F. A., Soares A. S., Pereira V. A., Cordeiro Santos M. L., Sampaio M. M., Moreira Neves P. H., De Melo F. F. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection // *World journal of gastroenterology*. 2019. Vol. 25, no. 37. P. 5578.
14. Поздеева А. О., Поздеев О. К., Гуляев П. Е., Валеева Ю. В., Савинова А. Н. Современное развитие схем эрадикации *Helicobacter pylori* // *Инфекция и иммунитет*. 2021. Т. 11, № 6. С. 1037–1049.
15. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р., Авалуева Е. Б., Ардатская М. Д., Ахмедов В. А., Бордин Д. С., Бурков С. Г., Бутов М. А., Голованова Е. В., Голофеевский В. Ю., Гриневиц В. Б., Джулай Г. С., Добрица В. П., Еремина Е. Ю., Жигалова Т. Н., Иваников И. О., Исаков В. А., Казюлин А. Н., Калинин А. В., Козлова И. В., Комиссаренко И. А., Корниенко Е. А., Корочанская Н. В., Курилович С. А., Кучерявый Ю. А., Ли Е. Д., Ли И. А., Левченко С. В., Ливзан М. А., Логинов А. Ф., Лоранская И. Д., Маев И. В., Максимов В. А., Миллер Д. А., Минушкин О. Н., Низов А. А., Орешко Л. С., Осипенко М. Ф., Пальцев А. И., Пасечников В. Д., Радченко В. Г., Рустамов М. Н., Саблин О. А., Сагынбаева В. Э., Сайфутдинов Р. Г., Самсонов А. А., Сарсенбаева А. С., Селиверстов П. В., Симаненков В. И., Ситкин С. И., Старостин Б. Д., Суворов А. Н., Тарасова Л. В., Ткачев А. В., Успенский Ю. П., Хлынова О. В., Хомерики Н. М., Хомерики С. Г., Цуканов В. В., Чернин В. В., Чернышев А. Л., Шархун О. О., Щербаков П. Л., Яковенко Э. П. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 2 (138). С. 3–21.
16. Стяжкина С. Н., Мухамадиева А. Р., Николаева Ю. Н., Васильев А. Д., Жуйкова А. А. Ведение и лечение пациентов с осложнением язвенной болезни желудка // *StudNet*. 2021. Т. 4, № 1. С. 26.
17. Бордин Д. С., Войнован И. Н., Колбасников С. В., Эмбутниекс Ю. В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90, № 12. С. 133–139.
18. Голубкина Е. В., Камнева Н. В., Умерова А. Р. Роль *cagA* гена в диагностике ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т. 12, № 2. С. 8–14.
19. 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.
20. Vodenkova S., Buchler T., Cervena K., Veskrnova V., Vodicka P., Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer : Past, present and future // *Pharmacology & therapeutics*. 2020. Vol. 106. P. 107447.
21. Xie P., Mo J.-L., Liu J.-H., Li X., Tan L.-M., Zhang W., Zhou H.-H., Liu Z.-Q. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update // *Cellular Oncology*. 2020. Vol. 43, no. 6. P. 989–1001.

## References

1. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow : P.A. Herzen Institute of Medical Research – Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Blondy S. David V., Verdier M., Mathonnet M., Perraud Au., Christou N. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes. *Cancer Science*. 2020; 111 (9): 3142–3154.
3. Donyush E. K., Tiganova O. A., Abuzin M. N., Bel'mer S. V. Diagnosis and treatment of gastroenterological complications of chemotherapy in oncohematological patients in pediatric practice. *Lechashchii vrach = Attending physician*. 2017; (1): 27–33. (In Russ.).
4. Rejhová A., Opatová A., Čumová A., Vodička P., Slíva D. Natural compounds and combination therapy in colorectal cancer treatment. *European journal of medicinal chemistry*. 2018; 144: 582–594.
5. Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Lyubchenko L.N., Malikhova O.A., Mamedli Z.Z., Medvedeva B.M., Obukhova O.A., Petrov A.S., Podluzhnyy D.V., Protsenko S.A., Ryzhkov A.D., Rykov I.V., Sidorov D.V., Tryakin A.A., Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and rectosigmoid compound. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors*. 2020; (10 (3s2-1)): 350–391. (In Russ.). doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22.
6. Andreev D. N., Maev I. V., Kucheryavyy Yu. A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: Meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020; 92 (11): 24–30. (In Russ.).
7. Kattakhanova R. Yu. Modern methods of treatment of helicobacter-associated diseases of the stomach and duodenum. *New Horizons - 2021 : collection of materials of the VIII Belarusian-Chinese Youth Innovation Forum*, November 11-12, 2021. Minsk : Belarusian National Technical University; 2021. Vol. 1. pp. 88–89. (In Russ.).
8. Minushkin O. N., Zverkov I. V., L'vova N. V., Skibina Yu. S., Inevatova V. S. Chronic gastritis: the current state of the problem. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020; 92 (8): 18–23. (In Russ.).
9. Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V., Fominykh Yu. A., Rustamov M. N., Sarsenbaeva A. S. I International Congress of Cardiologists and Therapists : Collection of scientific tr., Minsk, May 12-13, 2016 / Ed. N. P. Mitkovskaya. Minsk : Kapital Print; 2016. pp. 290–302. (In Russ.).
10. Shevchenko A. S., Savchuk V. V. Chronic gastritis. *Vestnik nauchnogo obshchestva studentov, aspirantov i molodykh uchenykh = Bulletin of the Scientific Society of Students, postgraduates and young scientists*. 2017; (3): 175–179. (In Russ.).
11. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins*. 2019; 11 (11): 677.
12. Crowe S. E. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380 (12): 1158–1165.
13. De Brito B. B., França da Silva F. A., Soares A. S., Pereira V. A., Cordeiro Santos M. L., Sampaio M. M., Moreira Neves P. H., De Melo F. F. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World journal of gastroenterology*. 2019; 25 (37): 5578.
14. Pozdeeva A. O., Pozdeev O. K., Gulyaev P. E., Valeeva Yu. V., Savinova A. N. Modern development of *Helicobacter pylori* eradication schemes. *Infektsiya i immunitet = Infection and immunity*. 2021; 11 (6): 1037–1049. (In Russ.).
15. Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abduganieva D. I., Abdulkhakov R. A., Abdulkhakov S. R., Avalueva E. B., Ardatskaya M. D., Akhmedov V. A., Bordin D. S., Burkov S. G., Butov M. A., Golovanova E. V., Golofeevskiy V. Yu., Grinevich V. B., Dzhulay G. S., Dobritsa V. P., Eremina E. Yu., Zhigalova T. N., Ivanikov I. O., Isakov V. A., Kazyulin A. N., Kalinin A. V., Kozlova I. V., Komissarenko I. A., Kornienko E. A., Korochanskaya N. V., Kurilovich S. A., Kucheryavyy Yu. A., Li E. D., Li I. A., Levchenko S. V., Livzan M. A., Loginov A. F., Loranskaya I. D., Maev I. V., Maksimov V. A., Miller D. A., Minushkin O. N., Nizov A. A., Oreshko L. S., Osipenko M. F., Pal'tsev A. I., Pasechnikov V. D., Radchenko V. G., Rustamov M. N., Sablin O. A., Sagynbaeva V. E., Sayfutdinov R. G., Samsonov A. A., Sarsenbaeva A. S., Seliverstov P. V., Simanenkova V. I., Sitkin S. I., Starostin B. D., Suvorov A. N., Tarasova L. V., Tkachev A. V., Uspenskiy Yu. P., Khlynova O. V., Khomeriki N. M., Khomeriki S. G., Tsukanov V. V., Chernin V. V., Chernyshev A. L., Sharkhun O. O., Shcherbakov P. L., Yakovenko E. P. VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow Agreements). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2017; (2 (138)): 3–21. (In Russ.).
16. Styazhkina S. N., Mukhamadieva A. R., Nikolaeva Yu. N., Vasil'ev A. D., Zhuykova A. A. Management and treatment of patients with a complication of gastric ulcer. *StudNet*. 2021; 4 (1): 26. (In Russ.).
17. Bordin D. S., Voynovan I. N., Kolbasnikov S. V., Embutnieks Yu. V. Methods of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018; 90 (12): 133–139. (In Russ.).
18. Golubkina E. V., Kamneva N. V., Umerova A. R. The role of the CagA gene in the diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated diseases of the stomach and duodenum. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (2): 8–14. (In Russ.).
19. Golubkina E. V., Levitan B. N., Umerova A. R., Kamneva N. V. Some epidemiological aspects of helicobacteriosis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2018; 13 (2): 6–16. (In Russ.).
20. Vodenkova S., Buchler T., Cervena K., Veskrnova V., Vodicka P., Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future // *Pharmacology & therapeutics*. 2020; 106: 107447.
21. Xie P., Mo J.-L., Liu J.-H., Li X., Tan L.-M., Zhang W., Zhou H.-H., Liu Z.-Q. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update // *Cellular Oncology*. 2020; 43 (6): 989–1001.

### **Информация об авторах**

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

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

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

**С.П. Гаврилова**, заведующая химиотерапевтическим отделением, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: saprykinas@list.ru.

**Э.Р. Гасанова**, заместитель главного врача по медицинской части, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

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

**М.А. Газиев**, заведующий торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: marat10\_1@mail.ru.

**Е.Е. Андреева**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования; доцент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: andreevadok@gmail.com.

### **Information about the authors**

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

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

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

**S.P. Gavrilova**, Head of Department, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: saprykinas@list.ru.

**E.R. Gasanova**, Deputy Chief Physician, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

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

**M.A. Gaziev**, Head of Department, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: marat10\_1@mail.ru.

**E.E. Andreeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: andreevadok@gmail.com.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 20.07.2022; одобрена после рецензирования 21.11.2022; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 20.07.2022; approved after reviewing 21.11.2022; accepted for publication 27.03.2023.