

SATISFACTION OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH THE QUALITY OF MEDICAL CARE ON AN OUTPATIENT BASIS

MENSHIKOVA Larisa Ivanovna
MD, Prof., Chief researcher
ENDOVITSKAYA Yulia Vladimirovna
researcher

Federal research institute for health organization and informatics of ministry
of health of the Russian Federation
Moscow, Russia

According to Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011, citizens of the Russian Federation have the right to affordable and high-quality medical care. The article discusses the results of a survey of 177 patients with type 2 diabetes mellitus, which assesses the satisfaction of patients with the provision of medical care to them on an outpatient basis.

Key words: satisfaction, diabetes mellitus, endocrinologist, outpatient basis.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МУКОЗИТОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ 5-ФТОРУРАЦИЛА

ЯКИМЕНКО Ярославна Александровна
аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии
КУТУКОВ Владимир Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России г. Астрахань, Россия

Основным компонентом в схемах адъювантной химиотерапии при лечении колоректального рака является 5-фторурацил, который обладает высокой гастроинтестинальной токсичностью. При его применении частота развития нежелательных явлений со стороны желудка и кишечника составляет около 30-40%. Отсутствие общепринятых принципов профилактики и лечения данных осложнений обуславливает актуальность проблемы в клинической практике врача.

Ключевые слова: 5-фторурацил, мукозит, желудок и двенадцатиперстная кишка, адъювантная химиотерапия, поддерживающая терапия.

В структуре онкологических заболеваний новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела занимают ведущие позиции по заболеваемости. Согласно официальным статистическим данным на протяжении последнего десятилетия этот показатель неуклонно растет [11; 15; 29; 30]. В современной медицине большое внимание отводится разработке новых методов противоопухолево-

го 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.

Неотъемлемым компонентом любой схемы лекарственной терапии, назначаемой при

раке ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, является 5-фторурацил [3; 10; 11; 13; 15; 20; 29]. Препарат представляет собой антиметаболит пиримидинового основания – урацила, входящего в состав нуклеотидов на азотистых основаниях. Механизм действия антиметаболитов основан на том, что в клетке они превращаются в дезоксирибозиды, конкурирующие с нормальным нуклеозидами. Как известно в злокачественных клетках действие некоторых ферментов изменяется, часто происходит синтез изоферментов, соответственно включение антиметаболитов в нуклеиновые кислоты может быть интенсивнее, чем в здоровых клетках. При включении модифицированного пиримидина в ДНК происходит летальный синтез, приводящий к нарушению репликации или транскрипции и гибели опухолевых клеток. В частности, 5-фторурацил превращается в тканях в активный метаболит фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот. 5-фторурацил нарушает синтез ДНК и вызывает образование структурно несовершенной РНК, угнетая деление опухолевых клеток [13; 15].

Впервые 5-фторурацил был синтезирован в 1957 г. R. Duschinsky и соавт. в процессе работ по синтезу различных фторпиримидинов [13; 18]. С. Heidelberger и соавт. изучили свойства вещества и обнаружили среди них противоопухолевое действие, объявив научному сообществу об открытии нового класса цитотоксических препаратов [13; 21]. Впервые клинические испытания 5-фторурацила провели F. Ansfield и A. Currey в 1959г. [13; 14]. Он стал первым и одним из основных препаратов в классе антиметаболитов, который применяется при широком спектре онкологических заболеваний, несмотря на 60-летнюю историю.

Период полураспада 5-фторурацила очень короткий и составляет до 20 минут. При выявлении данного факта были разработаны схемы лечения новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела с применением длительной инфузии 5-фторурацила. А. de Gramont и соавт. разработали популярную схему лечения, названную по автору: лейковорин 200 мг/м² внутривенно в/в ка-

пельно 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. Лейковорин является составной частью данного лечения, так как усиливает противоопухолевую активность 5-фторурацила, за счет увеличения внутриклеточного пула фолатов и стабилизации комплекса тимидилатсинтетазы и фтордезоксифторуридинмонофосфата [12]. Метаболизм 5-фторурацила происходит в печени с помощью дигидропиримидин дегидрогеназы, которая является главным ферментом, участвующим в катаболизме урацила и тимина [5]. Выводится в основном через почки в неизменном виде и дыхательные пути посредством углекислого газа, также незначительная часть выделяется с желчью.

Наряду с эффективным противоопухолевым действием 5-фторурацил оказывает негативное влияние на систему кроветворения, печень, кожу, нервные клетки, сердечно-сосудистую и мочевыделительную системы. Но чаще всего, около 30-40%, его применение приводит к повреждению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [8; 22; 26].

Воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающее вследствие проведения химиотерапии, называется мукозитом [8; 26]. Появление мукозита является частым и болезненным побочным эффектом противоопухолевого лечения. Клинически сопровождается болевым синдромом в животе, наличием язв на слизистых оболочках, тошнотой, рвотой [4; 7; 8; 23; 27]. Вследствие этого происходит нарушение питания и адекватного поступления жидкости в организм, нарушается барьерная и секреторная функции желудочно-кишечного тракта [4; 8; 27]. Больной становится весьма уязвимым для инфекции, которая может оказаться фатальной, особенно на фоне нейтропении, что является частым осложнением при проведении химиотерапии. 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 [2; 7; 9; 16; 23; 27].

При возникновении мукозитов больной нуждается в долгой медикаментозной коррекции, устраняющей язвенные и эрозивные дефекты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что существенно влияет на ход цитотоксического лечения, содержащего 5-фторурацил.

Развитие мукозитов может привести к значительным финансовым затратам. Эксперты всемирной организации здравоохранения утверждают, что около 22% пациентов, получающих лечение по поводу солидных опухолей, у которых развился мукозит 3-4 степени, нуждаются в проведении полного парентерального питания [7]. Наличие у больного мукозита 3-4 степени увеличивает в 2 раза риск перевода больного в отделение интенсивной терапии и удлиняет сроки госпитализации при проведении очередного курса цитотоксического лечения в среднем на 7 суток [7].

Эффективность любого противоопухолевого лечения зависит от строгого соблюдения рекомендуемых сроков введения и доз цитостатиков. Развитие таких нежелательных явлений, как мукозит, приводит к необходимости редукции доз препаратов и увеличения интервалов между курсами, что снижает эффективность лечения.

Важным нюансом предупреждения развития мукозитов является выделение факторов риска. Они могут быть обусловлены как проводимой терапией, так и особенностями больного: пол (чаще у женщин), возраст, наличие сопутствующих заболеваний, вредные привычки (алкоголь, курение), плохое питание [6; 7]. Одним из отягощающих факторов является колонизация микроорганизмов поврежденной слизистой оболочки, что приводит к обострению и усугублению мукозита. Следовательно, деконтаминация бактериальной флоры занимает важную позицию в комплексном лечении данного нежелательного явления.

Диагностика развившегося мукозита желудка и двенадцатиперстной кишки является достаточно сложной. Прежде всего стоит обратить внимание на жалобы пациента. Больных после проведения химиотерапии могут беспокоить тошнота, рвота, боли в эпига-

стрии, изжога, отсутствие аппетита. В анализе крови может присутствовать лейкопения, увеличиваться показатели острой фазы воспаления (С-реактивный белок, цитокины, СОЭ). Но данная клиническая картина и изменения лабораторных анализов присущи множеству заболеваний и требует дифференциальной диагностики. Поэтому главным и достоверным методом инструментального обследования является гастродуоденоскопия. При осмотре слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки можно увидеть гиперемии, многочисленные эрозии и язвочки, которые могут кровоточить, некротизированные ткани. Только проведение эндоскопического осмотра слизистых оболочек может подтвердить или опровергнуть развитие мукозита.

В рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO 2021г.) по профилактике и лечению мукозитов желудочно-кишечного тракта не предоставлена информация по профилактике воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Но есть некоторые сведения по их лечению. К ним относятся: адекватная гидратация, прием пищи в жидком и полужидком виде (при необходимости установка желудочного зонда), антибиотикотерапия при возникновении инфекции, вызванной патогенной флорой [8]. С целью профилактики эпигастральных болей у пациентов рекомендуется применение ранитидина или омепразола на фоне противоопухолевого лечения [8].

В.О. Саржевский и соавт. в своей статье приводит следующие принципы профилактики и лечение гастроинтестинальных мукозитов [7]:

- адекватные питьевой режим и инфузионная терапия;
- адекватное питание;
- учет возможности развития вторичной лактазной недостаточности;
- вероятность возникновения инфекции, вызванной патогенной микрофлорой;
- использование медикаментов, рекомендованных для профилактики и лечения мукозита.

Также автор делает акцент, что важную роль в лечении мукозитов желудка и кишеч-

ника играет обеспечение адекватного питания больного.

Группа корейских исследователей по руководством Deng L. опубликовала в апреле 2022 г. результаты своей работы, в которой изучали эффективность средства китайской народной медицины Simotang, состоящее из натуральных растений, в лечении желудочно-кишечных побочных эффектов после химиотерапии [17]. Было обнаружено, что препарат эффективно уменьшает желудочно-кишечный мукозит после цитотоксического лечения путем снижения воспаления и уплотнения эпителиальных клеток кишечника.

Бразильские ученые во главе с А.С. Me-deiros поделились своим опытом назначения симвастатина с целью профилактики развития желудочно-кишечных мукозитов на фоне применения химиотерапии с включением фторурацила у крыс. Исследователи получили данные, на основании которых можно сделать вывод, что применение симвастатина и фармакологической группы статинов в целом ослабляет проявления желудочно-кишечного мукозита в модели на животных [24].

D. Thore изучал влияние секреции муцина на развитие желудочно-кишечных мукозитов. В своей статье он сделал выводы, что большое содержание муцина на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта предотвращает развитие воспаления и уменьшает повреждения, вызванные мукозитом. Автор считает, что влияние на экспрессию муцина до и во время цитотоксического лечения может стать ключевым фактором для снижения тяжести данного нежелательного явления [28].

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии приведены следующие аспекты, касающиеся мукозитов желудочно-кишечного тракта при стандартной химиотерапии [25]: ранитидин или омепразол перорально рекомендуются для профилактики болей в эпигастрии после лечения стандартными дозами циклофосфида, метотрексата и 5-фторурацила или лечения 5-фторурацилом с включением фолиевой кислоты или без нее; системный глютамин не

рекомендуется для профилактики желудочно-кишечного мукозита.

В руководстве по лечению мукозитов 2019/2020 Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (MASCC) в партнерстве с Международным обществом оральной онкологии (ISOO), занимающихся улучшением жизни онкологических пациентов, уделяя особое внимание профилактике и лечению побочных эффектов, вызванных терапией онкологических заболеваний, отсутствуют данные по профилактике и лечению гастроинтестинальных мукозитов, вызванных химиотерапией. В публикации приведены данные только по лечению и профилактике мукозитов толстого кишечника, вызванных лучевой терапией [19].

В клинических рекомендациях общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии 2021/2022 (RASSC), которое объединяет терапевтов, хирургов и онкологов-радиологов, реаниматологов, анестезиологов, терапевтов, неврологов, кардиологов, гастроэнтерологов, реабилитологов, инфекционистов, медицинских сестер, фармацевтов и других, исследователей, ученых, представителей некоммерческих организаций, интересы которых связаны с оказанием поддержки онкологическим больным на всех стадиях заболевания, также отсутствует раздел по профилактике и лечению гастроинтестинальных мукозитов [1].

На основании проанализированной литературы можно утверждать, что общепринятых методов по профилактике мукозитов со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки не существует. Ввиду этого проблема является актуальной в современной медицине и требует изучения и разработки методом 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. *Бусалаева Е.И. и др.* Современные реалии поддерживающей терапии в онкологии // Современное состояние диагностики и лечения злокачественных новообразований. – 2021. – С. 145-152.
2. *Гвоздикова Е.Н., Аванесов А.М., Мануйлов Б.М.* Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических больных на фоне лучевого лечения и/или химиотерапии // Новое в стоматологии. – 2017. – № 5. – С. 40.
3. *Демидов С.М.* Колоректальный рак и рак прямой кишки: учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2016. – 56 с.
4. *Донюш Е.К. и др.* Диагностика и лечение гастроэнтерологических осложнений, химиотерапия у онкогематологических больных в педиатрической практике // Лечащий врач. – 2017. – Т. 1. – С. 27-33.
5. *Ибрагимов Ж.М., Ниезова Ш.Х.* Персонализированная химиотерапия колоректального рака на основе фармакогенетических исследований // Modern Science. – 2019. – № 10-1. – С. 220-230.
6. *Микша Я.С., Яковлева Е.В.* Паллиативная медицинская помощь: гастроэнтерологические нарушения и их коррекция. – Минск: БГМУ, 2019. – 67 с.
7. *Саржевский В.О., Смирнова Е.Г.* Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2012. – Т. 7. – №. 3. – С. 123-128.
8. *Семиглазова Т. Ю. и др.* Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – №. 3s2-2. – С. 224-232.
9. *Федоринов Д. С. и др.* Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта: предварительный анализ // Современная онкология. – 2021. – Т. 23. – №. 2. – С. 314-318.
10. *Федянин М. Ю. и др.* Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – №. 3s2-1. – С. 330-372.
11. *Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А.* Адьювантная химиотерапия при раке ободочной кишки // Фарматека. – 2011. – №. 7. – С. 220.
12. *Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А.* Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки // Современная онкология. – 2010. – Т. 12. – №. 2. – С. 18-24.
13. *Хилько В.С.* Роль фторпиримидиновых препаратов в онкологической практике Аналитический обзор. – URL:<https://rosoncoweb.ru/library/chemotherapy/002.pdf>.
14. *Ansfield F.J., Curreri A.R.* Further clinical studies with 5-fluorouracil // J. Nat. Cancer Inst. – 1959. – Vol. 22. – P. 497-502.
15. *Blondy S. et al.* 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes // Cancer Science. – 2020. – Т. 111. – № 9. – С. 3142-3154.
16. *Cario E.* Toll-like receptors in the pathogenesis of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity // Current opinion in supportive and palliative care. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 157-164.
17. *Deng L. et al.* Simotang Alleviates the Gastrointestinal Side Effects of Chemotherapy by Altering Gut Microbiota // Journal of Microbiology and Biotechnology. – 2022. – Т. 32. – № 4. – С. 405-418.
18. *Duschinsky R., Plevin £, Heidelberger C.* The synthesis of 5-f luoropyrimidines // J. Amer. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 79. – P. 4559-4564.
19. *Elad S. et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy // Cancer. – 2020. – Т. 126. – № 19. – С. 4423-4431.
20. *Grothey A., Venook A.P.* Optimizing adjuvant therapy for localized colon cancer and treatment selection in advanced colorectal cancer // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2018. – Т. 16. – № 5S. – С. 611-615.

21. Heidelberg C., Chaudhari N.K., Douglas H.I. et al. Fluorinated perimidines. A new class of tumor inhibiting compounds // *Nature*. – 1957. – Vol. 179. – P. 663-666.
22. Karthikeyan K. et al. Case report on 5-fluorouracil induced cerebrovascular accident // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. – 2021. – T. 27. – №. 4. – C. 1016-1019.
23. Kuchay R.A.H. A review of complementary therapies for chemotherapy induced gastrointestinal mucositis // *Drug discoveries & therapeutics*. – 2016. – T. 10. – №. 6. – C. 292-299.
24. Medeiros A. C. et al. Effects of simvastatin on 5-fluorouracil-induced gastrointestinal mucositis in rats // *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. – 2018. – T. 45.
25. Peterson D.E., Bensadoun R.J., Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Annals of Oncology*. – 2011. – T. 22. – C. vi78-vi84.
26. Savassi B. et al. Lyophilized Symbiotic Mitigates Mucositis Induced by 5-Fluorouracil // *Frontiers in pharmacology*. – 2021. – T. 12.
27. Sougiannis A.T. et al. Understanding chemotherapy-induced intestinal mucositis and strategies to improve gut resilience // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2021. – T. 320. – № 5. – C. G712-G719.
28. Thorpe D. The role of mucins in mucositis // *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. – 2019. – T. 13. – № 2. – C. 114-118.
29. Xie P. et al. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update // *Cellular Oncology*. – 2020. – T. 43. – № 6. – C. 989-1001.
30. Zheng Y., Wang Z.Z. Interpretation of global colorectal cancer statistics // *Zhonghua liu Xing Bing xue za zhi=Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*. – 2021. – T. 42. – №. 1. – C. 149-152.

PREVENTION AND TREATMENT OF GASTROINTESTINAL TRACT MUCOSITIS DURING THERAPY INCLUDING 5-FLUORURACIL

YAKIMENKO Yaroslavna Alexandrovna

Postgraduate Student, Department of Oncology and Radiation Therapy

KUTUKOV Vladimir Vladimirovich

Doctor of Sciences in Medicine, Professor

Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy

Astrakhan State Medical University

Astrakhan, Russia

The main component in the schemes of adjuvant chemotherapy in the treatment of colorectal cancer is 5-fluorouracil, which has a high gastrointestinal toxicity. With its use, the incidence of adverse events from the stomach and intestines is about 30-40%. The lack of generally accepted principles for the prevention and treatment of these complications determines the relevance of the problem in the clinical practice of a doctor.

Key words: 5-fluorouracil, mucositis, stomach and duodenum, adjuvant chemotherapy, maintenance therapy.
