

**ПРОФИЛАКТИКА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ВО ВРЕМЯ
ТЕРАПИИ 5-ФТОРУРАЦИЛОМ**

Кутуков Владимир Владимирович

д.м.н., профессор

Антонян Виталина Викторовна

д.м.н., доцент

Якименко Ярославна Александровна

Газиев Марат Алилович

аспиранты

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Аннотация: Гастроинтестинальная токсичность, возникающая при применении 5-фторурацила в виде мукозитов у больных со злокачественными новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, заслуживает пристального внимания. Анализ литературы позволяет сделать заключение, что риск возникновения повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время применения химиотерапии с включением 5-фторурацила очень высок и составляет 30-40%. Кроме того, есть множество факторов, способных осложнить течение данного нежелательного явления. К ним относится преклонный возраст больных, наличие серьезной сопутствующей патологии и послеоперационных осложнений у пациентов, а также инфицированность *Helicobacter pylori*. Отсутствие общепринятых рекомендаций по профилактике и лечению повреждений оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время применения химиотерапии является серьезной проблемой в современной врачебной практике.

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

PREVENTION OF GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENTS DURING 5-FLUORURACIL THERAPY

**Kutukov Vladimir Vladimirovich
Antonyan Vitalina Viktorovna
Yakimenko Yaroslavna Alexandrovna
Gaziev Marat Alilovich**

Abstract: Gastrointestinal toxicity arising from the use of 5-fluorouracil in the form of mucositis in patients with malignant neoplasms of the colon and rectosigmoid deserves close attention. An analysis of the literature allows us to conclude that the risk of damage to the mucous membrane of the stomach and duodenum during the use of chemotherapy with the inclusion of 5-fluorouracil is very high and amounts to 30-40%. In addition, there are many factors that can complicate the course of this undesirable phenomenon. These include the advanced age of patients, the presence of serious comorbidity and postoperative complications in patients, as well as infection with *Helicobacter pylori*. The lack of generally accepted recommendations for the prevention and treatment of damage to the lining of the stomach and duodenum during the use of chemotherapy is a serious problem in modern medical practice.

Key words: 5-fluorouracil, adjuvant chemotherapy, maintenance therapy, mucositis, colon and rectosigmoid cancer.

Введение. В структуре онкологических заболеваний новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела занимают ведущие позиции по заболеваемости [1, 2, 3]. Согласно статистическим данным на протяжении последнего десятилетия этот показатель неуклонно растет [1, 2, 3]. 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.

Пациенты с выявленным новообразованием ободочной кишки или ректосигмоидного отдела II-III стадии проходят длительное лечение продолжительностью от 7 месяцев до года. На первом этапе больным

проводится хирургическое лечение посредством радикальной операции, при которой удаляется весь опухолевый субстрат с регионарными лимфоузлами. Затем, не позднее 4-х недель после операции, пациентам назначается программа адъювантной химиотерапии с целью исключения микрометастазирования и снижения риска местного рецидива. Лекарственная терапия проводится циклично, каждые 14 дней, при отсутствии противопоказаний к лечению на протяжении шести месяцев [4, 5, 6]. Неотъемлемым компонентом любой схемы цитотоксической лекарственной терапии, назначаемой при раке ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, является 5-фторурацил [1, 3, 4, 5, 6, 7].

Результаты и обсуждение. Впервые 5-фторурацил был синтезирован в 1957 г. R. Duschinsky и соавт. в процессе работ по синтезу различных фторпиримидинов [7, 8]. Период полураспада 5-фторурацила составляет до 20 минут. Этот факт стал ведущим при разработке схем лечения новообразований ободочной кишки и ректосигмоидного отдела с включением фторурацила. A. de Gramont и соавт. в 1997г. 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 [9, 10, 11]. Лейковорин является составной частью данного лечения, так как усиливает противоопухолевую активность 5-фторурацила, за счет увеличения внутриклеточного пула фолатов и стабилизации комплекса тимидилатсинтетазы и фтордезоксифторидинмонофосфата [11].

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 [12, 13, 14]. При применении 5-фторурацила частота развития данных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта составляет около 30-40% [12]. Воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, возникающее вследствие проведения химиотерапии, называется мукозитом [12, 14, 15, 16].

Так как больные с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела составляют неоднородную группу людей с разным возрастом и коморбидностью, стоит рассмотреть иные причины, влияющие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. К основным этиологическим факторам относятся нарушение режима питания, вредные

привычки (курение и злоупотребление алкоголем), профессиональные вредности, наличие аутоинфекции и т.д. [16, 17, 18].

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*) [19, 20, 21, 22, 23, 24]. Средняя распространенность *H. pylori* по всему миру составляет 50%: она выявляется приблизительно у 30-35% населения в детском возрасте и у 50-85% во взрослой популяции [25, 26, 27]. В Российской Федерации данным микроорганизмом инфицировано 78,5%, что составляет более 112 миллиона человек [28]. *H. pylori* — граммотрицательная, спиралевидная бактерия, поражающая около половины населения земного шара, основным резервуаром которой является желудок человека.

Бактерии *H. pylori* 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 *H. pylori*, отвечающих за адаптацию бактерии к организму человека, что способствует хроническому течению инфекции. Согласно данным исследования Garcia-Vallve S. и соавторов генетическое многообразие возникает благодаря генетическим рекомбинациям, и именно им принадлежит основная роль [16, 29]. 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 [16, 29].

Впервые в 1994 г. появились рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, составленные американской ассоциацией гастроэнтерологов. 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 пациентов, показания для проведения эрадикационного лечения, а также схемы эрадикации, состоящие из трех или четырех препаратов. Для обсуждения этих вопросов экспертный совет собирался в г.Маастрихте (Нидерланды), что в дальнейшем дало название разработанным рекомендациям. Российская гастроэнтерологическая ассоциация выпустила свои материалы относительно заболеваний, связанных с *H. pylori*, только 1997 г.

В дальнейшем продолжались активные работы по детальному изучению *H. pylori*, ее свойств, факторов патогенности и гетерогенности, чувствительности бактерии к антимикробным препаратам. В 2003 г. Пюрвеева К.И. и соавт. обнаружили зависимость между генотипами *H. pylori* и наличием генов резистентности к кларитромицину при изучении неудачных случаев эрадикации [29]. В 2006 г. Francesco V. и соавт. была установлена взаимосвязь между резистентностью к кларитромицину и *cagA* и *vacA* статусом *H. pylori* методом ПЦР [29]. В 2007 г. в ОАЭ группа исследователей под руководством Mubarak S. выявили, что мутации A(2142/43)G гена резистентности к кларитромицину строго ассоциированы с генами патогенности *cagA* и *vacA* [29]. Данные исследования позволяют выделить группы больных с определенными генотипами *H. pylori*, которые будут подвержены высокому риску неэффективности эрадикационной терапии стандартными схемами лечения, и разработать мероприятия, направленные на предотвращение этого.

Так как происходило накопление новых знаний о свойствах микроорганизма, расширение спектра заболеваний, патогенетическая роль которых отводится *H. pylori*, появление данных об эффективности методов эрадикации, роста резистентности бактерии к стандартным схемам лечения, представленных в Маастрихт-2, были разработаны новые рекомендации Маастрихт-3 (2005 г.) и Маастрихт-4 (2010 г.) [30].

В последнее десятилетие резистентность *H. pylori* к антибактериальным препаратам увеличивается во всех странах мира [31]. 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% [31]. 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% [32]. 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% [32]. Всемирная организация здравоохранения внесла кларитромицинрезистентную *H. pylori* в класс

бактерий, который представляет наибольшую опасность для здоровья человека. В настоящее время более актуальной проблемой является полирезистентность штаммов *H. pylori*. Широкое распространение данных штаммов бактерий будет являться причиной неэффективности эрадикационной терапии, что также требует разработки новых схем лечения *H. pylori* [32].

Осенью 2016 г. был опубликован новый Маастрихтский консенсус – пятый (Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report) [33, 34]. Он состоит из пяти частей, каждая из которых рассматривает отдельную тему, связанную с *H. pylori*: показания/ассоциации, диагностика, лечение, профилактика, взаимосвязь с желудочной микрофлорой. По данным консенсуса гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, является инфекционным заболеванием вне зависимости от симптомов и осложнений [31, 33, 34].

Резюмируя, можно сделать вывод, что лечение инфекции *H. pylori* показано всем инфицированным для ликвидации воспаления слизистой оболочки желудка, предупреждения дальнейшего развития процесса до стадии эрозии, язвы, атрофии. Более 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 затягивается (замедляется) у *H. pylori*-инфицированных больных. Также 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.

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 [12].

Саржевский В.О. и соавт. в своей статье приводит следующие принципы профилактики и лечение гастроинтестинальных мукозитов [35, 36]:

- 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.

В рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии 2015г. опубликована единственная рекомендация, касающаяся мукозитов желудочно-кишечного тракта при проведении стандартной химиотерапии [36, 37]: 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.

В руководстве по лечению мукозитов 2019/2020 Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (MASCC) в партнерстве с Международным обществом оральной онкологии (ISOO), а также в клинических рекомендациях общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии 2021/2022 (RASSC) отсутствуют данные по профилактике и лечению гастроинтестинальных мукозитов, вызванных химиотерапией [38, 39].

Заключение. На основании проанализированной литературы можно утверждать, что общепринятых методов по профилактике мукозитов со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки не существует. Значение 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. Zheng Y., Wang Z. Z. Interpretation of global colorectal cancer statistics // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2021. – Т. 42. – №. 1. – p. 149-152. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20200401-00495>
4. Демидов С. М. Колоректальный рак и рак прямой кишки: учебное пособие. – 2016.
5. 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.
6. Grothey A., Venook A. P. Optimizing adjuvant therapy for localized colon cancer and treatment selection in advanced colorectal cancer // J Natl Compr Canc Netw. – 2018. – Т. 16. – №. 5S. – p. 611-615. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0038>
7. Хилько В. С. Роль фторпиримидиновых препаратов в онкологической практике Аналитический обзор.
8. 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>
9. Gmeiner W. H. Chemistry of fluorinated pyrimidines in the era of personalized medicine //Molecules. – 2020. – Т. 25. – №. 15. – p. 3438. <https://doi.org/10.3390/molecules25153438>
10. Bukkitgar S. D., Shetti N. P. Electrochemical behavior of anticancer drug 5-fluorouracil at carbon paste electrode and its analytical application //Journal of Analytical Science and Technology. – 2016. – Т. 7. – №. 1. – p. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s40543-015-0080-3>
11. Федянин М. Ю., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Химиотерапия больных распространенным раком толстой кишки //Современная онкология. – 2010. – Т. 12. – №. 2. – с. 18-24.

12. Семиглазова Т. Ю. и др. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов //Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11. – №. 3s2-2. – с. 224-232.

13. Karthikeyan K. et al. Case report on 5-fluorouracil induced cerebrovascular accident // J Oncol Pharm Pract. – 2021. – Т. 27. – №. 4. – p. 1016-1019. <https://doi.org/10.1177%2F1078155220954900>

14. Savassi B. et al. Lyophilized Symbiotic Mitigates Mucositis Induced by 5-Fluorouracil // Front Pharmacol. – 2021. – Т. 12. <https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2021.755871>

15. Ларионова В. Б., Снеговой А. В. Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями //Онкогематология. – 2020. – Т. 15. – №. 3.

16. 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>

17. Костюкевич О. И., Карнута Г. Г. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике //РМЖ. – 2016. – Т. 24. – №. 17. – с. 1153-1157.

18. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Система органов пищеварения. – 2018.

19. Борозан Т., Алуки Н. Аспекты влияния helicobacter pylori на организм человека //Materialele conferinței științifice a studenților. – 2019. – с. 16-20.

20. Выдрина Т. Н. Роль helicobacter pylori в этиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки //Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2017. – Т. 2. – с. 15-17.

21. Niv Y. Helicobacter pylori and gastric mucin expression: a systematic review and meta-analysis // World J Gastroenterol. – 2015. – Т. 21. – №. 31. – p. 9430. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v21.i31.9430>

22. 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>

23. Šterbenc A. et al. Helicobacter pylori virulence genes //World journal of gastroenterology. – 2019. – Т. 25. – №. 33. – p. 4870. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v25.i33.4870>

24. Голубкина Е. В., Камнева Н. В., Умерова А. Р. Роль sagA гена в диагностике ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний желудка и

двенадцатиперстной кишки // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 2. с. 8–14.

25. 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 : 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.

26. 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.

27. 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>

28. 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.

29. Исаева Г. Ш., Валиева Р. И. Биологические свойства и вирулентность *Helicobacter pylori* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – Т. 20. – №. 1.

30. Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р. От Маастрихта I до Маастрихта IV. Эволюция эрадикационной терапии // Практическая медицина. – 2012. – №. 3 (58). – с. 7-10.

31. Ивашкин В. Т. и др. Значение *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 28 февраля 2018 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28. – №. 3. – с. 33-38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-33-38>

32. 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.

33. Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report // Gut. – 2017. – Т. 66. – №. 1. – p. 6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>

34. Степанов Ю. М., Будзак И. Я. Маастрихтский консенсус-5: аналитический обзор положений //Гастроэнтерология. – 2017. – Т. 51. – №. 1. – с. 36-45.

35. Саржевский В. О., Смирнова Е. Г. Особенности патогенеза, клинические проявления, профилактика и лечение мукозитов у онкологических больных //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7. – №. 3. – с. 123-128.

36. 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.

37. Peterson D. E. et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up //Annals of Oncology. – 2015. – Т. 26. – p. v139-v151. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv202>

38. Снеговой А. В. и др. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии //М.: АБВ-пресс. – 2021.

39. 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/cnccr.33100>

40. Дуванский В. А. Лечебно-диагностический алгоритм при эрозивно-язвенных желудочно-кишечных кровотечениях у больных групп риска.

41. Терещенко В. С. и др. РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДКА: РОЛЬ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ //Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17. – №. 2. – С. 21-28.