

ПРОФИЛАКТИКА ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ

Якименко Я.А.^{1,2}, Кутуков В.В.^{1,2}, Антонян В.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»,
Астрахань, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru;

² ГБУЗ АО «Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань

Цель исследования – провести анализ частоты возникновения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, получающих комбинированную лекарственную терапию 5-фторурацилом, и разработать способ их профилактики. В исследование включены 138 пациентов, радикально прооперированных по поводу местно-распространенного или локализованного рака колоректальной области, получающих адъювантное цитотоксическое лечение 5-фторурацилом. Проведено комплексное обследование слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, включающее эзофагогастродуоденоскопию, быстрый уреазный тест, ¹³C-дыхательный уреазный тест, гистологическое исследование слизистой оболочки желудка. Больные разделены на 2 группы. В группе сравнения из 70 человек проведен анализ причин преждевременного завершения системного лечения и выявлен фактор риска развития гастроинтестинальной токсичности. Пациентам основной группы из 68 человек проведена профилактика развития мукозитов верхних отделов желудочно-кишечного тракта по разработанной схеме. Продемонстрирована эффективность способа профилактики гастроинтестинальной токсичности у больных, получающих 5-фторурацил, который снизил частоту преждевременного завершения противоопухолевого лекарственного лечения в 2,867 раза. Изучение гастроинтестинальной токсичности, закономерностей ее развития, факторов риска, а также разработка методов профилактики и лечения развившихся нежелательных явлений во время химиотерапии являются актуальными вопросами среди современных ученых.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, гастроинтестинальная токсичность, химиотерапия, 5-фторурацил, эрозивно-язвенные поражения.

PREVENTION OF EROSIIVE AND ULCERATIVE LESIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE GASTRODUODENAL ZONE DURING CHEMOTHERAPY

Yakimenko Ya.A.^{1,2}, Kutukov V.V.^{1,2}, Antonyan V.V.¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru;

²Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan

The purpose of the study to analyze the incidence of erosive and ulcerative lesions of the gastric and duodenal mucosa in patients with neoplasms of the colon and rectosigmoid region receiving combination drug therapy with 5-fluorouracil, and to develop a method for their prevention. The study included 138 patients who underwent radical surgery for locally advanced or localized colorectal cancer and received adjuvant cytotoxic treatment with 5-fluorouracil. A comprehensive examination of the gastroduodenal mucosa was performed, including esophagogastroduodenoscopy, rapid urease test, ¹³C-breath urease test, and histological examination of the gastric mucosa. The patients were divided into 2 groups. In the comparison group of 70 people, an analysis of the causes of premature termination of systemic treatment was performed and a risk factor for the development of gastrointestinal toxicity was identified. The patients of the main group of 68 people underwent prevention of the development of mucositis of the upper gastrointestinal tract according to the developed scheme. The effectiveness of the method for preventing gastrointestinal toxicity in patients receiving 5-fluorouracil was demonstrated, which reduced the frequency of premature termination of antitumor drug treatment by 2.867 times. The study of gastrointestinal toxicity, patterns of its development, risk factors, as well as the development of methods for the prevention and treatment of adverse events that develop during chemotherapy is a pressing issue among modern scientists.

Keywords: maintenance therapy, gastrointestinal toxicity, chemotherapy, 5-fluorouracil, erosive and ulcerative lesions.

Распространенным нежелательным явлением во время системного фармакологического лечения различных заболеваний является возникновение поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. По данным литературы, частота лекарственных мукозитов желудочно-кишечного тракта велика при использовании широкого спектра препаратов: при регулярном приеме нестероидных противовоспалительных средств (20–50%), применении химиотерапии (до 40%) или кортикостероидов и др. [1, 2, 3].

Одним из гастротоксичных препаратов является 5-фторурацил. Он применяется в лечении глауком, келоидных рубцов, травматического панкреатита [4, 5]. Также его используют в терапии колоректального рака в послеоперационном периоде с целью исключения микрометастазирования и снижения риска рецидива онкологического заболевания. Продолжительность применения 5-фторурацила после хирургического лечения составляет 6 месяцев. Ввиду его длительного, цикличного введения частота развития нежелательных явлений в виде гастроинтестинальных мукозитов может достигать 40% [3, 6, 7].

Возникновение поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта влечет за собой значительные финансовые затраты. По данным Всемирной организации здравоохранения, у 22% пациентов возникают мукозиты 3–4-й степени во время цитотоксической терапии, что приводит к необходимости парентерального питания и удваивает риск перевода больного в отделение интенсивной терапии, а также продлевает сроки госпитализации в среднем на 7 дней [8].

Эффективность противоопухолевого лечения зависит от строгого соблюдения рекомендуемых сроков введения и доз цитостатиков. Развитие таких нежелательных явлений, как мукозит, влечет за собой необходимость уменьшения оптимальных доз применяемых препаратов или досрочного завершения терапии, что снижает эффективность специального лечения [7, 9].

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования, в которое вошли 2246 пациентов с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела II–III стадии, получающих комбинированную терапию 5-фторурацилом. Авторы работы пришли к выводу, что часто больные преждевременно завершают лечение из-за токсичности химиотерапии 3–4-й степени, и это приводит к снижению 5-летней выживаемости среди пациентов с новообразованиями толстого кишечника. Также исследователи отметили корреляцию между показателем полученной кумулятивной дозы 5-фторурацила и смертностью. При применении 5-фторурацила, когда его показатель продольной кумулятивной дозы составил <60%, 60–85%, >85%, 5-летняя смертность составила 29%, 23% и 16% соответственно [10].

Вышеизложенное обуславливает актуальность разработки методов профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, имеющих высокий риск их возникновения, во время терапии системных патологий.

Цель исследования: провести анализ частоты возникновения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, получающих комбинированную лекарственную терапию 5-фторурацилом, и разработать способ их профилактики.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 138 пациентов, проходивших лекарственное лечение 5-фторурацилом по поводу локализованного или местно-распространенного рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Больные были разделены на 2 группы: основную группу составили 68 пациентов, в группу сравнения вошли 70 человек.

Возраст больных распределялся от 49 до 81 года. Из них мужчин – 76 (55,1%), женщин – 62 (44,9%). Наибольшее число пациентов (67 человек – 48,6%) находились в возрастной группе 71 год и старше (Me – 70; Q1-Q3 – 66–73; 5–95% – 59–78), что соответствует общероссийским и зарубежным показателям [11]. Разница в возрасте у больных в основной группе и в группе сравнения статистически не значима ($p=0,38$).

До начала терапии 5-фторурацилом всем пациентам обеих групп исследования проводилось хирургическое лечение, в ходе которого радикально удалялся опухолевый субстрат с регионарными лимфатическими узлами. Выполнялись гистологическое исследование операционного материала и стадирование онкологического заболевания ободочной кишки или ректосигмоидного отдела. После этого пациентам назначалась адъювантная комбинированная лекарственная терапия 5-фторурацилом.

Больным обеих групп ($n=138$) исследования в послеоперационном периоде выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) (при помощи фиброгастроскопа OLYMPUS GIF-H180, производитель Япония) с целью определения наличия или отсутствия эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Также была проведена диагностика инфицированности данной группы *Helicobacter pylori* (HP) при помощи быстрого уреазного теста (BIONIT Экспресс-тест *Helicobacter pylori* UFT300, производитель BIONIT OYJ, Финляндия) во время проведения ЭГДС. Наряду с этим в основной группе исследования осуществлялся ^{13}C -дыхательный уреазный тест (проводимый на инфракрасном анализаторе IRIS-DOC (Kibion GmbH, Германия) с применением тест системы «ХЕЛИКАРБ» (производитель ООО

«ИЗОКАРБ») и выполнялась биопсия слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка из двух точек для проведения гистологического исследования на наличие НР с окраской препаратов по методу Романовского–Гимзе (использовался монокулярный микроскоп «Микмед-1»). На основании обследования инфицированность НР устанавливалась лицам с положительными результатами двух из трех методов исследования.

Всем пациентам обеих групп было проведено цитотоксическое лечение в течение 6 месяцев после радикальной операции по схеме кальция фолинат 400 мг/м² в 1-й день + 5-фторурацил 400 мг/м² в 1-й день внутривенно струйно + 5-фторурацил 1200 мг/м² в 1–2-й дни внутривенно капельно длительно, цикл 14 дней. Через каждые 3 курса либо при возникновении симптомов эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки больным проводилась ЭГДС с целью оценки макроскопических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, отраженными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен этической комиссией Астраханского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 19.05.2022 г.). Все лица, участвующие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2020, IBM SPSS Statistics 28.0 (США). Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам ЭГДС в группе сравнения ($n=70$) патология слизистой оболочки гастродуоденальной зоны отсутствовала у 11 человек (15,7%). Самым распространенным поражением стал поверхностный гастрит, обнаруженный у 30 человек (42,9%). У 7 больных (10,0%) на фоне поверхностного гастрита имелся рефлюкс-эзофагит, у 9 пациентов (12,9%) – дуоденит. Атрофический гастрит выявлен у 12 человек (17,1%). У одного больного (1,4%) диагностированы язва субкардиального отдела желудка, пангастрит с кишечной метаплазией, неэрозивный рефлюкс-эзофагит. Таким образом, результаты обследования пациентов группы сравнения ($n=70$) позволяют утверждать, что у большинства пациентов (59 человек (84,3%)) с опухолевым поражением ободочной кишки и ректосигмоидного отдела исходно имеются патологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что делает необходимым рекомендовать обязательное эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки в послеоперационном периоде у этих пациентов.

Больным из группы сравнения (n=70) на догоспитальном этапе также проводилось взятие биопсийного материала слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время проведения ЭГДС для последующего осуществления быстрого уреазного теста (согласно общему стандарту обследования). По результатам обследования положительные результаты на инфицированность были получены у 57 пациентов (81,4%), соответственно 13 больных (18,6%) не были инфицированы НР.

Авторы провели анализ пациентов группы сравнения (n=70), при котором выявлены 25 человек (35,7%), которым цитотоксическая терапия 5-фторурацилом была проведена не в полном объеме. Самой распространенной причиной этого стала гастроинтестинальная токсичность, развившаяся у 18 человек (25,7%). Другими причинами, в результате которых произошло несвоевременное завершение комбинированной лекарственной терапии 5-фторурацилом, явились гематологическая токсичность, прогрессирование онкозаболевания, печеночная недостаточность, сопутствующее заболевание с летальным исходом.

Также авторы рассчитали показатель относительного риска, который демонстрирует наличие или отсутствие прямой связи между диагностированными патологиями гастродуоденальной зоны и инфекции НР (или их сочетания) у больного и развитием гастроинтестинальной токсичности, повлиявшей на полноту проведения цитотоксического лечения. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Относительный риск развития гастроинтестинальной токсичности во время терапии 5-фторурацилом в зависимости от рассматриваемых факторов риска среди пациентов группы сравнения (n=70)

Факторы риска	Общее количество больных	Кол-во больных с развившейся гастроинтестинальной токсичностью	Относительный риск (ОР)	Доверительный интервал 95% (ДИ)	Уровень значимости (p)
НР +	57	14	0,737	0,294–1,850	p>0,05
Поверхностный гастрит	31	10	1,532	0,689–3,409	p>0,05
Поверхностный гастрит + рефлюкс-эзофагит	7	3	1,771	0,677–4,637	p>0,05
Поверхностный гастрит + дуоденит	9	3	1,333	0,480–3,707	p>0,05
Поверхностный гастрит и НР+	28	8	1,171	0,529–2,596	p>0,05
Поверхностный	46	16	4,174	1,045–16,669	p<0,05

гастрит ± рефлюкс- эзофагит/дуоденит					
--	--	--	--	--	--

Уровень значимости взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, когда 95% ДИ не включает в себя единицу

Анализируя полученные показатели, авторы пришли к следующим результатам: показатель относительного риска свидетельствует о существовании прямой связи между наличием у больного поверхностного гастрита с/без рефлюкс-эзофагитом или дуоденитом по данным ЭГДС до начала цитотоксического лечения, содержащего 5-фторурацил, и вероятностью развития гастроинтестинальной токсичности. У данных пациентов риск развития гастроинтестинальной токсичности во время лекарственного противоопухолевого лечения в 4,174 раза больше, чем у других больных из группы сравнения ($p < 0,05$). Другие рассмотренные факторы не показали достоверной значимости в развитии гастроинтестинальной токсичности ($p > 0,05$).

По результатам ЭГДС у 12 больных (17,6%) основной группы ($n=68$) отсутствовали патологические изменения верхних отделов пищеварительного тракта. Соответственно, 56 человек (82,4%) имели различные поражения гастродуоденальной зоны. У 28 больных (41,2%) диагностирован поверхностный гастрит, у 5 (7,4%) – атрофический гастрит. Поверхностный гастрит в сочетании с рефлюкс-эзофагитом присутствовал у 11 больных (16,2%). Также поверхностный гастрит у 10 больных (14,7%) был в сочетании с дуоденитом. У 2 пациентов (2,9%) диагностирован поверхностный гастрит совместно с рефлюкс-эзофагитом и эрозией кардиального отдела желудка, несмотря на отсутствие данных поражений в анамнезе (этим больным перед началом химиотерапии проводилось лечение до полной эпителизации эрозий на контрольной ЭГДС).

Из 68 пациентов 51 (75,0%) оказались инфицированы НР. Из них у 43 больных (84,3%) зафиксированы различные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. У 8 пациентов (15,7%) не было обнаружено макроскопической картины повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при этом НР была обнаружена. Из 17 больных (25,0%), не инфицированных НР, у 13 человек (76,5%) имелись поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Таким образом, с учетом большого количества больных с поверхностным гастритом с/без рефлюкс-эзофагитом или дуоденитом (51 человек, 75,0%) на фоне инфицированности НР и без нее, основная группа больных ($n=68$) имеет повышенный риск возникновения поражений желудочно-кишечного тракта во время комбинированного лекарственного лечения 5-фторурацилом.

Пациентам основной группы назначалась профилактическая терапия острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в зависимости от наличия НР. Антихеликобактерная и гастропротективная терапия проводилась больным, инфицированным НР, перед началом комбинированной лекарственной терапии с включением 5-фторурацила в течение 14 дней (амоксциллин, джозамицин (или кларитромицин), рабепразол, пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648), затем гастропротективная терапия (рабепразол, ребамипид, пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648) продолжалась на протяжении всей программы противоопухолевого медикаментозного лечения. Больным, не инфицированным НР, назначалась только гастропротективная терапия. С целью выявления больных, у которых произошла полная эрадикация НР, через 28 дней после окончания курса антихеликобактерной терапии проводилось исследование кала на наличие антигена НР при помощи иммунохроматографии на тест-системе NOVA-Med, Израиль.

Больные, не инфицированные НР, получали только гастропротективную терапию, которая начиналась за 14 дней до начала лечения 5-фторурацилом и продолжалась в течение всей программы химиотерапии (рабепразол, ребамипид). Также больные принимали пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 по 1 капсуле 2 раза в день во время еды в течение 14 дней внутрь на фоне гастропротективной терапии с целью нормализации микрофлоры кишечника.

При проведении цитотоксического лекарственного лечения важным является соблюдение сроков и периодичности введения фармацевтических препаратов. Чтобы оценить эффективность профилактического лечения повреждений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, авторы провели анализ причин преждевременного завершения программы терапии с 5-фторурацилом.

При изучении пациентов основной группы (n=68) были выявлены 12 человек, которым программа лекарственной терапии 5-фторурацилом была проведена не в полном объеме (менее 12 курсов в течение 6 месяцев). Самой распространенной причиной этого стала гастроинтестинальная токсичность, развившаяся у 8 человек (11,7%). Все больные были инфицированы НР. Ни у одного больного, не инфицированного НР, необходимости в преждевременном завершении программы терапии 5-фторурацилом не возникало. Остальными мало встречающимися факторами, влияющими на раннее завершение комбинированной лекарственной терапии 5-фторурацилом, были: прогрессирование онкозаболевания, сопутствующее заболевание с летальным исходом, печеночная недостаточность.

Таким образом, в структуре причин несвоевременного завершения терапии 5-фторурацилом у больных основной группы повреждения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки занимают первое место – 11,7%.

Авторы провели расчет отношения шансов развития поражений верхних отделов пищеварительного тракта изолированно у пациентов, имеющих поверхностный гастрит с/без рефлюкс-эзофагитом/дуоденитом как фактор риска, из основной группы и группы сравнения в зависимости от применения способа профилактики поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (табл. 2).

Таблица 2

Частота развития гастроинтестинальной токсичности в основной группе и группе сравнения

Пациенты с фактором риска	Способ профилактики гастроинтестинальной токсичности	Развитие токсичности (исход есть)	Токсичность отсутствует (исхода нет)	ОШ; 95% ДИ; Р
Из основной группы (n=51)	Применялся	8 (15,7%)	43 (84,3%)	2,867; 1,089–7,550; p<0,05
Из группы сравнения (n=46)	Не применялся	16 (34,8%)	30 (65,2%)	

Расчеты демонстрируют, что шанс развития гастроинтестинальной токсичности (в результате которой программа терапии 5-фторурацилом завершится преждевременно) в 2,867 раза больше в группе сравнения, где у больных способ профилактики поражений гастродуоденальной зоны не применялся, что является статистически значимым (p<0,05).

Также авторам представилось интересным оценить частоту полной эрадикации НР после проведенного профилактического антихеликобактерного лечения. Для этого авторами было выбрано определение у больных антигена НР в кале через 28 дней после окончания курса антихеликобактерной терапии при помощи иммунохроматографии на тест-системе NOVA-Med, Израиль. Из 51 человека полная эрадикация бактерии была достигнута у 35 пациентов, что составляет 68,6%. Это доказывает, что предложенная авторами антихеликобактерная терапия имеет высокую эффективность и не уступает в достижении полного уничтожения бактерии другим современным широко применяемым схемам эрадикации [12].

Заключение

На данный момент отсутствует единый алгоритм ведения пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при проведении химиотерапевтического лечения. Это актуальная проблема, требующая детального

исследования и создания эффективных методов профилактики и терапии мукозитов желудочно-кишечного тракта у пациентов, проходящих противоопухолевую терапию. Внедрение инновационных подходов позволит обеспечить полноценное и своевременное проведение цитотоксической терапии, что приведет к улучшению долгосрочных исходов лечения онкологических заболеваний и поддержанию достойного уровня жизни пациентов.

Список литературы

1. Осадчук М.А., Осадчук А.М. Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения // Терапевтический архив. 2022. Т. 94. № 2. С. 271-276. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201376.
2. Хасанов А.Г., Суфияров И.Ф., Фаязов Р.Р., Бадретдинов А.Ф., Сагадатов Ю.Р. Этиопатогенетические основы развития язвенной болезни (обзор литературы) // Архивариус. 2021. Т. 7. № 6. С. 16-18.
3. Якименко Я.А., Кутуков В.В., Антонян В.В., Гаврилова С.П., Гасанова Э.Р., Богомолов Д.Н., Газиев М.А. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки во время терапии 5-фторурацилом // Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21. № 6. С. 119-127. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-119-127.
4. Семиглазова Т.Ю., Бемяк Н.П., Владимирова Л.Ю., Корниецкая А.Л., Королева И.А., Нечаева М.Н., Раджабова З.А., Телетаева Г.М., Ткаченко Е.В. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов // Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11. № 3s2-2. С. 224–232. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51.
5. Седаков И.Е., Заика А.Н., Шпаков Е.И., Карпенко Я.И., Капусенко Р.А., Шевцов А.А. Оценка эффективности применения 5-фторурацила в неoadьювантном режиме эндолимфатической химиотерапии с целью профилактики развития острого послеоперационного панкреатита // Новообразование. 2022. Т. 14. № 4. С. 180-184. URL: <https://donetsk-onco.com/neoplasm/index.php/Neoplasm/article/view/429> (дата обращения: 15.02.2025).
6. Zhao X., Liu S., Han Y., Wang Y., Lin Q. Preparation of 5-fluorouracil loaded chitosan microtube via in situ precipitation for glaucoma drainage device application: in vitro and in vivo investigation // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. 2021. Vol. 32. № 14. P. 1849-1864. DOI: 10.1080/09205063.2021.1946460.
7. Lalla R.V., Bowen J.M. Mucositis (oral and gastrointestinal) // The MASCC textbook of cancer supportive care and survivorship. Springer, Cham, 2018. P. 409-420.

DOI: 10.1007/978-3-319-90990-5_27.

8. 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.

9. Wonders K.Y., Schmitz K., Harness J. Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Total Dose Intensity in Patients with Advanced Cancer Who Exercised During Neoadjuvant Chemotherapy Treatment // Integrative Cancer Therapies. 2023. Vol. 22. DOI: 10.1177/15347354231168368.

10. Webster-Clark M., Keil A.P., Sanoff H.K., Stürmer T., Westreich D., Lund J.L. Introducing longitudinal cumulative dose to describe chemotherapy patterns over time: Case study of a colon cancer trial // International Journal of Cancer. 2021. Vol. 149. № 2. P. 394-402.

DOI: 10.1002/ijc.33565.

11. Крашенков О.П., Иваников И.О., Константинова Ю.С., Кочеткова Я.И., Крашенкова А.П., Виноградова Н.Н. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы) // Доказательная гастроэнтерология. 2021. Т. 10. № 1. С. 17-29. DOI: 10.17116/dokgastro20211001117.

12. Goderska K., Agudo Pena S., Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2018. Vol. 102. № 1. P. 1-7.

DOI: 10.1007/s00253-017-8535-7.