

Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов

В.Т. Ивашкин¹, К.Л. Райхельсон², Л.К. Пальгова², М.В. Маевская¹, О.А. Герасимова^{2,3},
Э.А. Кондрашина², Н.В. Марченко^{2,3}, А.Ю. Барановский²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Людмила Константиновна Пальгова L_Palgova@mail.ru

В статье содержится информация об эпидемиологических данных, особенностях развития, фенотипах, принципах классификации, диагностики, прогноза лекарственных поражений печени (ЛПП). Обсуждены актуальные клинические рекомендации, касающиеся ведения пациентов с ЛПП, возникающими при лечении онкологических заболеваний. Рассмотрены лекарственные средства, способные воздействовать на отдельные звенья патогенеза и симптомы ЛПП. Подробно проанализированы клинические исследования по профилактике и лечению ЛПП, ассоциированных с противоопухолевыми препаратами. Приведены схемы ведения пациентов, используемые при лечении и профилактике ЛПП, вызванных химиотерапией и иммунотерапией онкологических заболеваний в исследованиях и рекомендуемые для практического применения.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, рак, химиотерапия, ингибитор контрольных точек, N-ацетил-L-цистеин, глюкокортикостероиды, S-адметионин, бициклол, эссенциальный фосфолипид

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К. и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. Онкогематология 2020;15(3):80–94.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94



Drug-induced liver injury in cancer patients

V.T. Ivashkin¹, K.L. Raikhelson², L.K. Palgova², M.V. Maevskaya¹, O.A. Gerasimova^{2,3}, E.A. Kondrashina²,
N.V. Marchenko^{2,3}, A.Yu. Baranovsky²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University);
Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Saint-Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint-Petersburg 199034, Russia;

³Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after acad. A.M. Granov, Ministry of Health of Russia;
70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint-Petersburg 197758, Russia

This review includes information about epidemiological data, development feature, phenotypes, principles of classification, diagnosis, and prognosis for drug-induced liver injury (DILI). Actual clinical recommendations regarding management of the DILI arising in the chemotherapy of cancer discussed. Drugs that can influence on individual pathogenetic mechanisms of growth and symptoms DILI are considered. Clinical studies for the prophylaxis and treatment of DILI associated with anticancer chemotherapy analyzed in detail. The prevention and treatment regimens for DILI in patients receiving chemotherapy and immunotherapy various localizations of cancer given both in research and in practical recommendations.

Key words: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, cancer, chemotherapy, checkpoint inhibitor, N-acetylcysteine, glucocorticosteroids, S-adenosylmethionine, bicyclol, essential phospholipid

For citation: Ivashkin V.T., Raikhelson K.L., Palgova L.K. et al. Drug-induced liver injury in cancer patients. Onkogematologiya = Oncohematology 2020;15(3):80–94. (In Russ.).

Лекарственные поражения печени (ЛПП) представляют собой сложную лечебную и диагностическую задачу для врачей всех специальностей. У онкологических пациентов возникновение, своевременная ди-

агностика и тактика лечения ЛПП являются особой проблемой. Многие противоопухолевые лекарственные средства (ЛС) обладают высоким потенциалом гепатотоксичности (табл. 1) [1, 2]. Развитие ЛПП зачастую

препятствует проведению в полном объеме противоопухолевой терапии, требует пересмотра ее курса, что, несомненно, влияет на прогноз заболевания.

Таблица 1. Частота гепатотоксичности противоопухолевых препаратов согласно Клиническим рекомендациям по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией (Ассоциация онкологов России, 2014) [1]

Table 1. The frequency of hepatotoxicity of antitumor drugs according to the Clinical Recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy (Association of Russian Oncologists, 2014) [1]

Препарат Drug	Частота гепатотоксичности, % Frequency of hepatotoxicity, %
Цитарабин Cytarabine	44–100
Флуордезоксисуридин Fluorodesoxyuridine	42–100
Оксалиплатин Oxaliplatin	<80
СМФ (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил) CMF (cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil)	<77
Нитрозомочевина Nitrosourea	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан Taxanes, fluoropyrimidines, irinotecan	<47
Гемтузумаб Gemtuzumab	31
Метотрексат Methotrexate	10–30
Пентостатин Pentostatin	19
Препараты платины Platinum preparations	<15
Аналоги цитидина (гемцитабин) Cytidine analogues (gemcitabine)	<10
Винкаалкалоиды Vinca alkaloids	<7–8
Антрациклины Anthracyclines	<5

По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) многие химиопрепараты с высокой частотой вызывают ЛПП, в то время как в литературе сведения об истинной частоте ЛПП при лечении онкологических пациентов относительно скудны. Известно, что при применении отдельных ЛС, таких как препараты платины или таксаны, в реальной онкологической практике ЛПП развиваются примерно в 50 % случаев [3].

В последние годы опубликован ряд клинических рекомендаций, посвященных ЛПП, в том числе рассматривающих вопросы противоопухолевой терапии [4–7]. Также существуют российские рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией (ХТ) [1, 8–10].

Развитие ЛПП при лечении онкологических заболеваний имеет особенности, сформулированные A.D. Ricart [11]:

- гетерогенность онкологических пациентов;
- наличие сопутствующих процессов, которые являются факторами восприимчивости к гепатотоксичности (кахексия, полипрагмазия);
- факторы, влияющие на диагностику ЛПП (метастазирование в печень, обструкция желчного протока, метастазирование в кости как источник повышенной щелочной фосфатазы (ЩФ) и т. п.);
- использование дополнительных и альтернативных методов лечения, которые могут быть гепатотоксичными;
- высокодозная терапия по некоторым показаниям;
- повышение частоты гепатотоксичности из-за комбинации агентов и схем;
- появление новых препаратов, ингибирующих внутриклеточные сигнальные пути, и препаратов с иммунологическим эффектом;
- применение препаратов, вызывающих реактивацию вирусного гепатита (например, анти-CD20-терапия, ромидепсин);
- новые парадигмы лечения, которые изменили схемы на ежедневный пероральный прием препаратов при прогрессировании заболевания;
- частые заборы крови, что делает доступным контроль анализов;
- различные параметры лечения (частота ЛПП в условиях 1-й линии для некоторых лекарств может зависеть от объема лечения);
- потребность повторного назначения ЛС, вызвавших нетяжелые варианты ЛПП.

Лекарственные поражения печени разделяются на дозозависимые и предсказуемые (гепатотоксические), дозозависимые и непредсказуемые (идиосинкразические) [4, 6]. Одни ЛПП, возникающие в онкологической практике, зависят от дозы ЛС (таких как метотрексат, трабектин, гемтузумаб, озогамин, циклофосфамид и другие алкилирующие агенты), другие являются дозозависимыми и непредсказуемыми [11].

Тяжесть ЛПП варьирует от легкой до крайне тяжелой, приводящей к летальному исходу. При этом химиопрепараты относятся к наиболее частым причинам развития ЛПП с летальным исходом [12]. Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) в 1999 г. было предложено определять повреждение печени при повышении в 2 раза от верхнего предела нормы (ВПН) одного из показателей

повреждения печени (при отсутствии гистологических данных) [13]. В 2011 г. Международной рабочей группой экспертов было отмечено, что низкие пороговые уровни могут привести к гипердиагностике ЛПП и отмене потенциально полезных ЛС [14].

Российское общество по изучению печени (РОПИП, 2019) предлагает использовать следующие критерии для постановки диагноза ЛПП (при отсутствии гистологических данных):

- бессимптомное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) ≥ 5 ВПН;
- повышение активности ЩФ ≥ 2 ВПН;
- повышение уровня общего билирубина > 2 ВПН в сочетании с любым повышением показателей других печеночных тестов;
- повышение активности АСТ или АЛТ < 5 ВПН в сочетании с симптомами [6].

При менее чем двукратном повышении лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, следует говорить об «изменении печеночных тестов». Изолированное изменение активности АЛТ (АСТ) от 2 до 5 ВПН может рассматриваться как повреждение печени [6].

CIOMS также было предложено выделение гепатоцеллюлярного, холестатического и смешанного типов поражения печени согласно показателю R – отношения активности АЛТ (кратность к ВПН) к уровню ЩФ (кратность к ВПН) (табл. 2) [13]. Это деление было поддержано всеми гепатологическими ассоциациями и рабочими группами [4–6, 14], поскольку на определении типа ЛПП базируется дифференциально-диагностическая и лечебная тактика.

Для оценки степени тяжести ЛПП предложен ряд классификаций. Так, Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) [6] в клинической практике рекомендует использовать критерии, созданные Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) [14], которые приведены в табл. 3. Следует различать степень тяжести поражения печени и критерии тяжести гепатотоксичности, обычно используемые химиотерапевтами (табл. 4). Последние разработаны не столько для оценки тяжести поражения, сколько для определения возможности продолжения лечения. В практической деятельности обычно применяют постоянно обновляемые критерии тяжести гепатотоксичности химиотерапевтических препаратов Национального института рака США [15] и их модификации.

Выделяют хроническое ЛПП, но в сроках его постановки существуют расхождения между мнениями отдельных гепатологических ассоциаций [5–7, 13]. Следует понимать, что диагноз хронического ЛПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени, а предполагает сохранение уже сформировавшихся изменений (например, портальной гипертензии, цирроза печени) [4, 6]. РГА (2019) рекомендует устанавливать диагноз хронического ЛПП, если

Таблица 2. Типы лекарственных поражений печени

Table 2. Types of drug-induced liver injury

Тип поражения Pattern	Активность Activity		R
	АЛТ ALT	ЩФ ALP	
Гепатоцеллюлярный Hepatocellular	> 2 ВПН > 2 ULN	< 2 ВПН < 2 ULN	≥ 5
Холестатический Cholestatic	< 2 ВПН < 2 ULN	> 2 ВПН > 2 ULN	≤ 2
Смешанный Mixed	> 2 ВПН > 2 ULN	> 2 ВПН > 2 ULN	2–5

Примечание. R = АЛТ (кратность ВПН)/ЩФ (кратность ВПН). Здесь и в табл. 3: АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВПН – верхний предел нормы.
Note. R = ALT (multiplicity of ULN)/ALP (multiplicity of ULN). Here and in the tables 3, 4: ALT – alanine aminotransferase; ALP – alkaline phosphatase; ULN – upper limit of the norm.

в течение 6 мес от начала ЛПП отсутствует возвращение ферментов печени или билирубина к исходному уровню и/или имеются другие признаки или симптомы продолжающегося заболевания печени [6].

Патогенез и факторы риска развития ЛПП многообразны. Соответственно, разнообразны и возникающие фенотипы ЛПП. Предложен ряд классификаций, описывающих клинико-морфологические варианты [6, 16, 17]. В табл. 5 приведены основные фенотипы ЛПП, наблюдающиеся при противоопухолевой терапии, и их возможный патогенез.

Согласно рекомендациям РОПИП (2019) диагноз ЛПП должен базироваться на оценке взаимосвязи приема ЛС и развития поражения печени; клинических, лабораторных, а при необходимости – на инструментальных и морфологических признаках поражения печени; оценке факторов риска; исключении других причин поражения печени; анализе имеющихся данных литературы о гепатотоксичности ЛС [6]. Следует помнить, что ЛПП – всегда диагноз исключения. Объем обследования определяется отдельно в каждом конкретном случае и должен основываться на существующих клинических рекомендациях по диагностике различных заболеваний печени [6].

Не существует тестов, позволяющих однозначно подтвердить лекарственный генез поражения, поэтому крайне важна оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом повреждения печени. Для клинической практики большинством ассоциаций [6, 7, 14] рекомендуется Метод оценки причинности Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM), разработанный под эгидой CIOMS в 1989 г., последние его обновления выпущены в 2016 г. [18, 19].

Традиционный график назначения цитотоксических препаратов в виде циклов, как правило, имеет низкую частоту гепатотоксичности, за исключением случаев, при которых вводят высокие дозы алкилирующих

Таблица 3. Классификация лекарственных поражений печени по степени тяжести (адаптировано из [14] с разрешения авторов)

Table 3. Classification of drug-induced liver injury by severity (adapted from [14] with permission of the authors)

Категория Category	Степень тяжести Severity	Определение Definition
1	Легкая Mild	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина <2 ВПН Elevated ALT/ALP concentration and bilirubin concentration <2 ULN
2	Умеренная Moderate	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥2 ВПН, клинические симптомы* Elevated ALT/ALP concentration and bilirubin concentration ≥2 ULN, or symptomatic hepatitis*
3	Тяжелая Severe	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥2 ВПН и одно из нижеследующего: • международное нормализованное отношение ≥1,5; • асцит или энцефалопатия; • недостаточность второго органа кроме печени вследствие лекарственных поражений печени Elevated ALT/ALP concentration and bilirubin concentration ≥2 ULN, and one of the following: • international normalized ratio ≥1.5; • ascites and/or encephalopathy; • other organ failure considered to be due to drug-induced liver injury
4	Фатальная или требующая трансплантации Fatal or transplantation	Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива Death or transplantation due to drug-induced liver injury

*Клинические симптомы: усталость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, слабость, отсутствие аппетита, снижение массы тела.

*Clinical symptoms: fatigue, nausea, vomiting, pain in the upper right quadrant of the abdomen, itching, skin rash, jaundice, weakness, lack of appetite, weight loss.

Таблица 4. Критерии тяжести гепатотоксичности химиотерапевтических препаратов Национального института рака США [15] в модификации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [10]

Table 4. Criteria for the severity of hepatotoxicity of chemotherapeutic drugs of the US National Cancer Institute [15] in the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) modification [10]

Параметр Parameter	Степень гепатотоксичности Degree of hepatotoxicity			
	I	II	III	IV
ЩФ ALP	<2,5 ВПН <2.5 ULN	2,5–5 ВПН 2.5–5 ULN	>5–20 ВПН >5–20 ULN	>20 ВПН >20 ULN
Общий билирубин Total bilirubin	<1,5 ВПН <1.5 ULN	1,5–3 ВПН 1.5–3 ULN	3–10 ВПН 3–10 ULN	>10 ВПН >10 ULN
Гамма-глутамилтрансфераза Gamma-glutamyl-transferase	<2,5 ВПН <2.5 ULN	2,5–5 ВПН 2.5–5 ULN	5–20 ВПН 5–20 ULN	>20 ВПН >20 ULN
АСТ AST	<2,5 ВПН <2.5 ULN	2,5–5 ВПН 2.5–5 ULN	5–20 ВПН 5–20 ULN	>20 ВПН >20 ULN
АЛТ ALT	<2,5 ВПН <2.5 ULN	2,5–5 ВПН 2.5–5 ULN	5–20 ВПН 5–20 ULN	>20 ВПН >20 ULN
Печеночная недостаточность Liver failure	Нет No	Нет No	Астериксис Astericis	Тяжелая энцефалопатия, кома Severe encephalopathy, coma
Портальный кровоток Portal blood flow	Норма Normal	Снижен Decreased	Ретроградный кровоток, варикозное расширение вен пищевода/асцит Retrograde blood flow, varicose veins of the esophagus/ascites	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства Emergency surgery

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Note. AST – aspartate aminotransferase.

Таблица 5. Фенотипы лекарственных поражений печени при лечении онкологических пациентов (адаптировано из [11] с разрешения авторов)

Table 5. Drug-induced liver injury phenotypes (adapted from [11] with permission of the authors)

Фенотип Phenotype	Возможный патогенез Possible pathogenesis	Препарат, используемый в онкологии Drug used in oncology
Острый печеночный некроз Hepatocellular-acute hepatic necrosis	Прямое влияние на гепатоциты, некроз Direct effect on hepatocytes, necrosis	Ацетаминофен, метотрексат, сунитиниб, пазопаниб, регорафениб, брентуксимаб ведотин Acetaminophen, methotrexate, sunitinib, pazopanib, regorafenib, brentuximab vedotin
Острый гепатит Hepatocellular-acute hepatitis	Прямое воздействие на гепатоциты, приводящее к дисфункции клеток Direct effect on hepatocytes leads to cell dysfunction	Лапатиниб, иматиниб, идилализиб; возможно, многие другие ингибиторы тирозинкиназы Lapatinib, imatinib, idelalisib; possibly many other tyrosine kinase inhibitors
Холестаз Cholestasis	Повреждение канальцевой мембраны и транспортеров Injury to canalicular membrane and transporters	Эстрогены, хлорамбуцил, циклофосфамид, темозоломид, леналидомид Estrogens, chlorambucil, cyclophosphamide, temozolomide, lenalidomide
Смешанный гепатоцеллюлярно-холестатический гепатит Mixed hepatocellular-cholestatic hepatitis	Цитоплазматическое и канальцевое повреждение, повреждение желчных протоков Cytoplasmic and tubular injury, bile ducts damage	Азатиоприн, флутамид, трабектин Azathioprine, flutamide, trabectedin
Повышение активности ферментов без желтухи Enzyme elevations without jaundice	—	Ацетаминофен, метотрексат, эрлотиниб, gefитиниб, кетоконазол, трабектин, бозутиниб Acetaminophen, methotrexate, erlotinib, gefitinib, ketoconazole, trabektin, bozutinib
«Чистый» холестаз Bland cholestasis	Внутриклеточный и канальцевый холестаз, повреждение мембраны и транспортеров Intracellular and tubular cholestasis, damage to the membrane and transporters	Эстрогены, азатиоприн, меркаптопурин Estrogens, azathioprine, mercaptopurine
Микровезикулярный стеатоз и лактоацидоз Microvesicular steatosis and lactic acidosis	Митохондриальный стресс, нарушение β-окисления Mitochondrial stress, violation of β-oxidation	Вальпроевая кислота, ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы Valproic acid, nucleoside reverse transcriptase inhibitors
Стеатогепатит (жировая болезнь печени) Steatohepatitis (fatty liver disease)	Неалкогольная жировая дистрофия печени, многофакторный процесс Non-alcoholic fatty liver disease, multifactorial process	Тамоксифен, метотрексат, кортикостероиды, L-аспарагиназа, трабектин Tamoxifen, methotrexate, corticosteroids, L-asparaginase, trabektin
Хронический гепатит Chronic hepatitis	Вероятно, многофакторный, но в настоящее время плохо определен Hepatitis is probably multifactorial	Диклофенак, иматиниб Diclofenac, imatinib
Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионное заболевание) Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease)	Прямая цитотоксичность по отношению к эндотелиальным клеткам, последующая обструкция синусоид в центральных областях с некрозом и кровоизлиянием в гепатоциты Direct cytotoxicity against endothelial cells, subsequent obstruction of sinusoids in the central regions with necrosis and hemorrhage in hepatocytes	Высокие дозы алкилирующих агентов (бусульфан, мелфалан, циклофосфамид и др.), высокие дозы митомидина С и карбоплатины, длительное введение тиопуринов (азатиоприн, меркаптопурин и 6-тиогуанин), дакарбазин, оксалиплатин и гемтузумаб озогамидин High doses of alkylating agents (busulfan, melphalan, cyclophosphamide, etc.), high doses of mitomycin C and carboplatin, long-term administration of thiopurines (azathioprine, mercaptopurine and 6-thioguanine), dacarbazine, oxaliplatin and gemtuzumab ozogamicin
Узловая регенераторная гиперплазия Nodular regenerative hyperplasia	Патогенез недостаточно четко определен, предполагается венозное повреждение Pathogenesis is not well defined. The injury is likely vascular (small portal veins)	Азатиоприн, тиогуанин, меркаптопурин и, возможно, метотрексат Azathioprine, thioguanine, mercaptopurine, and possibly methotrexate

Окончание табл. 5

End of the table 5

Фенотип Phenotype	Возможный патогенез Possible pathogenesis	Препарат, используемый в онкологии Drug used in oncology
Печеночная аденома и гепатоцеллюлярная карцинома Hepatic adenoma and hepatocellular carcinoma	Канцерогенез Cancerogenesis	Эстрогены, андрогены Estrogen, androgens
Фиброз или цирроз Fibrosis or cirrhosis	Активация stellatных клеток Activation of stellate cells	Метотрексат Methotrexate
Ишемическое повреждение печени Ischemic liver damage	Ишемия Ischemia	Возможно, сунитиниб и пазопаниб Possibly sunitinib and pazopanib
Иммуноопосредованный (аутоиммуноподобный) гепатит Immuno-mediated (autoimmune-like) hepatitis	Т-лимфоцитарная реакция, направленная на структуры гепатоцитов/холангиоцитов T-lymphocytic reaction directed to hepatocyte/cholangiocyte structures	Интерферон α , блокирующие антитела CTLA-4 и PD-1 Interferon α blocking antibodies CTLA-4 and PD-1

агентов. Однако отмечена тенденция к увеличению ЛПП с внедрением в практику новых противо-раковых парадигм, которые требуют ежедневного перорального приема химиотерапевтических препаратов. К тому же, как правило, онкологический пациент кроме ХТ получает иные ЛС, межлекарственные взаимодействия с которыми также надо учитывать. При развитии ЛПП в условиях комбинации ЛС, когда все препараты могут быть причастны к возникновению ЛПП, следует ранжировать вероятность различных ЛС как причины ЛПП на основании фенотипа поражения и сопоставления с данными литературы [6, 14]. Полезным ресурсом, подробно описывающим гепатотоксичность отдельных ЛС, является сайт LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>), содержащий информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности ЛС, отраженных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [20, 21].

Считается, что следует избегать повторного назначения ЛС, вызвавшего или подозреваемого в инициации ЛПП, поскольку повторное поражение может развиваться быстрее и иметь более тяжелое течение [5, 6]. Исключением являются ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы. В этом случае необходимо учитывать соотношение риск/польза и действующие рекомендации по лечению соответствующих заболеваний [5, 6].

К сожалению, в онкологической практике почти всегда сохраняется необходимость повторного назначения препаратов, вызвавших ЛПП. В связи с частым развитием дозозависимых ЛПП существует практика редукции доз препаратов (табл. 6). Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO, 2019) указаны ЛС, требующие

обязательной редукции дозы при развитии гепатотоксичности [10].

Для выявления риска серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП служит закон Хая (Hu's law), сформулированный Н.Ж. Zimmerman в 1978 г. и получивший его имя: сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (уровень билирубина >2 ВПН) [22]. Считается, что в таких случаях риск летальности составляет 10 %, а в старших возрастных группах достигает 50 %. Специфичность закона Хая – 92 %, чувствительность – 68 % [23, 24].

Первым шагом в лечении ЛПП является отмена препарата, вызвавшего поражение печени. Ведение больных с ЛПП легкой и умеренной степени тяжести возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП с развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой и с неблагоприятным прогнозом [6].

Не существует универсальных препаратов-антидотов, эффективных в лечении любых форм ЛПП [6]. Мы рассмотрим ЛС, об эффективности которых при развитии ЛПП у онкологических пациентов или их профилактике имеются данные литературы.

N-ацетил-L-цистеин (ацетилцистеин, N-АЦ) является антидотом при ЛПП, вызванном передозировкой парацетамола (ацетаминофена) [25]. Его эффективность при применении на ранних стадиях печеночной недостаточности была доказана в РКИ [26]. Наиболее часто используемые схемы назначения N-АЦ при передозировке парацетамола в Реестре лекарственных средств России [6, 27]:

- пероральный 72-часовой режим: насыщающая (ударная) доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 ч (до 72 ч);

Таблица 6. Редукция дозы химиопрепаратов в зависимости от уровня биохимических показателей (адаптировано из [8, 28] с разрешения авторов)

Table 6. Dose reduction of chemotherapy drugs depending on the level of biochemical parameters (adapted from [8, 28] with permission of the authors)

Параметр Parameter	Уровень биохимических изменений Level of biochemical changes	Тактика Tactic
ОБ TBL	1,2–2,5 ВПН 1.2–2.5 ULN	Уменьшение дозы антрациклинов на 50 %, других цитостатиков – на 25 % Dose reduction of anthracyclines by 50 %, other cytostatics – by 25 %
АЛТ (АСТ) ALT (AST)	2–5 ВПН 2–5 ULN	
ОБ TBL	2,6–5 ВПН 2.6–5 ULN	Уменьшение дозы антрациклинов на 75 %, других цитостатиков – на 50 % Dose reduction of anthracyclines by 75 %, other cytostatics – by 50 %
АЛТ (АСТ) ALT (AST)	5–10 ВПН 5–10 ULN	
ОБ TBL	>5 ВПН >5 ULN	Отмена противоопухолевой терапии Chemotherapy withdrawal
АЛТ (АСТ) ALT (AST)	>10 ВПН >10 ULN	

Примечание. Здесь и в табл. 7: ОБ – общий билирубин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ВПН – верхний предел нормы.

Note. Here and in the table 7: TBL – total bilirubin; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; ULN – upper limit of the norm.

- внутривенный 21-часовой режим: насыщающая (ударная) доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 ч, далее 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч.

В недавней работе была оценена эффективность N-АЦ (в дозе 3 мкг/кг в течение 24-часовой внутривенной инфузии) при ЛПП, вызванном ХТ у 102 пациентов. Введение N-АЦ приводило к более быстрому снижению показателей состояния печени по сравнению с контрольной группой [29].

Фолиевая кислота в рутинной клинической практике используется для редукции токсичности метотрексата [30].

Холестирамин применяется в дозе 8 г 3 раза в день в лечении ЛПП в случаях, когда причинный агент имеет длительный период полувыведения за счет энтерогепатической циркуляции [6].

Глюкокортикостероиды показаны при развитии аутоиммуноподобного фенотипа ЛПП. В онкологической практике подобные поражения печени обычно связаны с иммунотерапией. Таргетные моноклональные антитела, нацеленные на иммунные контрольные точки и одобренные для лечения ряда онкологических заболеваний, могут индуцировать иммунообусловленную гепатотоксичность у значительной части пациентов, причем считается, что ингибиторы CTLA-4 вызывают ее чаще, чем PD-L1-агенты, и комбинированное лечение несет в себе больший риск [4].

Обычно при аутоиммуноподобном ЛПП назначают преднизолон в дозе 20–40 мг/сут с последующим (после нормализации биохимических показателей) постепенным снижением дозы в течение 6 мес [6, 31]. В онкологической практике при применении ингибиторов контрольных точек тактика зависит от степени тяжести гепатотоксичности, для оценки которой ис-

пользуются критерии Национального института изучения рака США (см. табл. 4). Тактика ведения подобных ЛПП подробно рассмотрена в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2019) [4] (табл. 7). Схемы лечения продолжают разрабатываться для новых препаратов.

При отсутствии специфических антидотов для большинства ЛПП при их терапии часто используют средства, способные либо уменьшить симптомы ЛПП, либо воздействовать на отдельные патогенетические механизмы их развития [6]. Это особенно актуально в онкологической практике, когда отмена/прерывание курса лечения может привести к ухудшению прогноза у пациента.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, Гептрал®) является метаболически плейотропной молекулой, которая участвует во множестве клеточных реакций. Гепатоцеллюлярная концентрация адеметионина влияет на разнообразные патофизиологические процессы: окислительный стресс, митохондриальную функцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию. Он способствует восстановлению уровня глутатиона в печени, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), предотвращает апоптоз гепатоцитов и способствует индукции апоптоза в клетках печеночных опухолей [32, 33]. Немаловажное значение имеют антинейротоксические и антидепрессивные свойства адеметионина, способность уменьшать гепатогенную слабость и повышенную утомляемость [34].

Эффективность адеметионина в профилактике гепатотоксичности при лечении оксалиплатином, циклоспорином и рядом других препаратов была продемонстрирована во многих работах как российских, так и зарубежных авторов. В исследованиях

по профилактике и лечению лекарственной гепатотоксичности в качестве препарата адеметионина использовался преимущественно адеметионина 1,4-бутандисульфонат (Гептрал®).

Результаты ретроспективного исследования с участием 105 пациентов с колоректальным раком, получавших ХТ в режиме FOLFOX (оксалиплатин, 5-фторурацил, кальция фолинат), показали, что адьювантное

Таблица 7. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2019) по лечению ЛПП, вызванных ингибиторами иммунных контрольных точек (адаптировано из [4] с разрешения авторов)

Table 7. European Association for the Study of the Liver (EASL, 2019) recommendations for the treatment of DILI caused by immune checkpoint inhibitors (adapted from [4] with permission of the authors)

Этап лечения Stage of treatment	Рекомендации Recommendations	Ограничения в знаниях Knowledge gaps
До начала терапии Before start of therapy	<p>Оценить исходные параметры печени и липидный спектр крови. Проверить возможные сопутствующие факторы, такие как уже существующие заболевания печени и наличие метастазов в печени, вирусные инфекции (ВИЧ, HBV, HCV, HEV).</p> <p>Исключить сопутствующие АИГ и аутоиммунные заболевания Assess baseline liver parameters and lipid profile. Check for potential confounding factors such as pre-existing liver diseases and presence of liver metastases, viral infections (HIV, HBV, HCV, HEV).</p> <p>Rule out underlying autoimmune hepatitis and underlying autoimmune conditions</p>	<p>Ограниченный опыт клинических исследований у пациентов с АИГ. Следует использовать на индивидуальной основе. Риск использования сопутствующих лекарств в зависимости от степени тяжести иммунозависимого ЛПП не установлен Limited experience from clinical trials in patients with AIH. Use on a case by case basis. Risk of associated medication on immune-related DILI severity is not established</p>
Во время терапии During therapy	<p>Мониторинг биохимических показателей печени каждые 2 нед в течение первых 8–12 нед, затем каждые 4 нед. При измененных параметрах печени следовать рекомендациям Monitor liver biochemical parameters every 2 weeks during the first 8 to 12 weeks and then every 4 weeks. If abnormal liver parameters, follow recommendations</p>	
<p>Степень 1: Уровень АЛТ ≤3 ВПН Уровень АСТ ≤3 ВПН Уровень ОБ ≤1,5 ВПН Уровень ЩФ ≤2,5 ВПН Grade 1: ALT ≤3 ULN AST ≤3 ULN TBL ≤1.5 ULN ALP ≤2.5 ULN</p>	<p>Оценка. Определить тип повреждения печени в соответствии с биохимическими показателями: R = (уровень АЛТ/АЛТ ВПН)/(уровень ЩФ/ЩФ ВПН). При R ≥5 – гепатоцеллюлярный, R = 2–5 – смешанный, R ≤2 – холестатический.</p> <p>Исключить неалкогольный стеатогепатит или другие заболевания печени (визуализирующие методы обследования). Уточнить алкогольный анамнез, онкологическую патологию. Оценить сопутствующую лекарственную терапию, в том числе фитотерапию и добавки. Оценить другие нежелательные явления.</p> <p>Ведение. Если другие нежелательные явления исключены, продолжать терапию с тщательным наблюдением. Начать симптоматическое лечение Assessment. Define type of liver injury according to biochemical parameters: R = (ALT level/ALT ULN)/(ALP level/ALP ULN). R ≥5 – hepatocellular, R = 2–5 – mixed, R ≤2 – cholestatic.</p> <p>Rule out non-alcoholic steatohepatitis or other liver diseases (include imaging test). Investigate history of alcohol consumption. Record status of the tumoural disease. Review concomitant medications including herbal supplements. Assess for other adverse events.</p> <p>Management. If adverse events are excluded (unlikely or unrelated) continue therapy with close follow-up. Start symptomatic treatment</p>	<p>Эпизод можно считать адаптивным ответом. Необходимо определить время для достижения разрешения разрешения состояния печени The episode could be considered an adaptive response. Time to achieve liver test resolution while on the drug needs to be defined</p>

Этап лечения Stage of treatment	Рекомендации Recommendations	Ограничения в знаниях Knowledge gaps
<p>Степень 2: Уровень АЛТ 3–5 ВПН Уровень АСТ 3–5 ВПН Уровень ОБ 1,5–3,0 ВПН Уровень ЩФ 2,5–5,0 ВПН</p> <p>Grade 2: ALT 3–5 ULN AST 3–5 ULN TBL 1.5–3.0 ULN ALP 2.5–5.0 ULN</p>	<p>Оценка. Аналогично степени 1.</p> <p>Ведение. Пропустить дозу и контролировать параметры печени, МНО и уровень альбумина 2 раза в неделю. Начать симптоматическое лечение.</p> <p>Если патологические печеночные параметры сохраняются дольше 2 нед, на старте подавить иммунитет и прекратить прием препарата.</p> <p>При улучшении состояния на фоне приема кортикостероидов иммунотерапия может быть возобновлена</p> <p>Assessment. Similar to grade 1.</p> <p>Management. Skip dose and monitor liver parameters, INR and albumin twice weekly. Start symptomatic treatment.</p> <p>If abnormal liver parameters persist longer than 2 weeks, start immunosuppression and discontinue the drug.</p> <p>Upon improvement immunotherapy could be resumed after corticosteroid tapering</p>	<p>Необходимо определить пороговое значение АЛТ для оценки возможного ответа при иммунозависимом ЛПП у пациентов с изменением печеночных ферментов или без него</p> <p>The ALT threshold for a possible signal of immune-related DILI in patients with or without abnormal liver parameters at baseline needs to be defined</p>
<p>Степень 3: Уровень АЛТ 5–20 ВПН Уровень АСТ 5–20 ВПН Уровень ОБ 3–10 ВПН Уровень ЩФ 5–20 ВПН</p> <p>Степень 4: Уровень АЛТ >20 ВПН Уровень АСТ >20 ВПН Уровень ОБ >10 ВПН Уровень ЩФ >20 ВПН</p> <p>Grade 3: ALT 5–20 ULN AST 5–20 ULN TBL 3–10 ULN ALP 5–20 ULN</p> <p>Grade 4: ALT >20 ULN AST >20 ULN TBL >10 ULN ALP >20 ULN</p>	<p>Оценка. Аналогично степени 1. У пациентов с заболеванием печени или метастазами в печени оценка является сложной задачей.</p> <p>Биопсия печени для исключения метастатической прогрессии и оценки характера и тяжести повреждения.</p> <p>Ведение. Прекратить иммунотерапию и контролировать параметры печени и МНО ежедневно.</p> <p>Срочная госпитализация, если диагностирована печеночная недостаточность (уровень ОБ $\geq 2,5$ мг/дл и/или МНО $\geq 1,5$).</p> <p>Прекратить дальнейшую иммунотерапию до устранения гепатотоксичности.</p> <p>Рассмотреть перманентное прекращение иммунотерапии.</p> <p>Начать прием кортикостероидов (метилпреднизолон или эквивалент) в дозе 1–2 мг/кг/сут в зависимости от тяжести.</p> <p>Если нет ответа на лечение кортикостероидами в течение 2–3 сут, следует добавлять микофенолата мофетил по 1000 мг 2 раза в день.</p> <p>Поддерживающая терапия. Отмена гепатотоксичных препаратов.</p> <p>Если возникает стероидная рефрактерная гепатотоксичность, рассмотреть дополнительные возможности иммуносупрессии: микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус, антитимоцитарный глобулин (альтернатива 1-й линии при непереносимости стероидов).</p> <p>Инфликсимаб не рекомендуется к использованию</p> <p>Assessment. Similar to grade 1. DILI assessment in patients with underlying liver disease or liver metastases is challenging.</p> <p>Liver biopsy to exclude metastatic progression and to assess the pattern of damage and severity.</p> <p>Management. Discontinue immunotherapy and monitor liver parameters and INR daily.</p> <p>Hospital admission if biochemical evidence of impending liver failure (bilirubin ≥ 2.5 mg/dl and/or INR ≥ 1.5).</p> <p>Stop further immunotherapy until hepatotoxicity is resolved.</p> <p>Consider permanent discontinuation of immunotherapy.</p> <p>Start corticosteroids (methylprednisolone or equivalent) at a dose of 1–2 mg/kg/day depending on severity.</p> <p>If there is no response to corticosteroids within 2–3 days, mycophenolate mofetil should be added at 1,000 mg twice daily.</p> <p>Supportive care. Withdraw hepatotoxic drugs.</p> <p>If steroid refractory hepatotoxicity, consider additional immunosuppression: mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, anti-thymocyte globulin (first line alternative choice for intolerance to steroids).</p> <p>Infliximab is not recommended</p>	<p>Высокая доза, большая продолжительность лечения и особенности пациента как факторы риска гепатотоксичности неясны.</p> <p>Влияние иммуносупрессивного лечения на эффективность иммунных ингибиторов контрольной точки и выживаемость пациента неизвестны.</p> <p>Отсутствие критериев для выявления пациентов, резистентных к терапии кортикостероидами.</p> <p>Критерии отличия иммунозависимого ЛПП от ЛПП, ассоциированных с гепатотоксичностью препаратов</p> <p>High dose, longer duration of treatment and host characteristics as risk factors for hepatotoxicity are unclear. The effect of immunosuppressive treatment on immune checkpoint inhibitor efficacy and patient survival is unknown.</p> <p>Lack of criteria to identify refractory patients to corticosteroids therapy.</p> <p>Criteria to distinguish immune-related DILI from DILI due to an associated hepatotoxic drug</p>

Примечание. ЛПП – лекарственные поражения печени; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; HBV – вирус гепатита В (вирусный гепатит В); HCV – вирус гепатита С (вирусный гепатит С); HEV – вирус гепатита Е (вирусный гепатит Е); АИГ – аутоиммунный гепатит; МНО – международное нормализованное отношение.

Note. DILI – drug-induced liver injury; ALP – alkaline phosphatase; HIV – human immunodeficiency virus; HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; HEV – hepatitis E virus; AIH – autoimmune hepatitis; INR – international normalized ratio.

назначение адemetионина в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение всего курса ХТ достоверно снижает уровни АЛТ, АСТ, ЩФ и общего билирубина по сравнению с контрольной группой [35]. Аналогичные результаты были получены в исследовании тех же авторов: 78 пациентов с метастатическим колоректальным раком получали ХТ по схеме XELOX (оксалиплатин, капецитабин, бевацизумаб); части больным дополнительно был назначен адemetионин в дозе 400 мг 2 раза в сутки. У последних при развитии ЛПП отмечалось достоверное снижение уровня сывороточных трансаминаз по сравнению с пациентами, которые адemetионин не применяли. Результаты 2 исследований продемонстрировали, что поддерживающая терапия адemetионином приводит к значимому снижению необходимости коррекции, удлинения или отмены курсов полихимиотерапии [36].

В наблюдательном исследовании пациенты получали 3 разных противоопухолевых режима: ралтитрексид + оксалиплатин, FOLFIRI (иринотекан, 5-фторурацил, кальция фолинат), CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). При возникновении лабораторных признаков гепатотоксичности им назначался адemetионин, что приводило к снижению этих показателей уже в течение 1-й недели с сохранением положительного эффекта. Это обеспечивало возможность проведения запланированного курса ХТ [37].

В неинтервенционной наблюдательной многоцентровой проспективной программе изучалось применение адemetионина (Гептрал®) у 99 пациентов с различными онкологическими заболеваниями (в том числе с сопутствующими хроническими заболеваниями печени), с развитием ЛПП гепатоцеллюлярного и холестатического типа на фоне ХТ в течение 27 мес в условиях обычной клинической практики. Препарат вводили в 2 этапа: внутривенно или внутримышечно в дозе 400–800 мг/сут, далее пероральный прием в дозе 800–1200–1600 мг/сут в среднем в течение 4 нед. Результатом служило клиническое улучшение (в том числе уменьшение симптомов депрессии), улучшение лабораторных показателей (уменьшение уровней трансаминаз, общего билирубина, показателей холестаза), что позволило провести ХТ в полном объеме и улучшить ее переносимость [38].

В экспериментальных работах на моделях рака молочной железы, колоректального рака и рака печени была показана антипролиферативная активность адemetионина, в частности за счет подавления экспрессии β -катенина, что еще раз демонстрирует рациональность использования данного соединения для профилактики и лечения ЛПП при ХТ этих патологий [39].

В постоянно обновляемых клинических рекомендациях, разработанных RUSSCO и Обществом специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC), адemetионин включен в схемы профилактики и коррекции ЛПП, ассоциированных с ХТ [1, 9, 40].

Рекомендуются следующие схемы назначения адemetионина 1,4-бутандисульфоната (Гептрал®): при выявлении ЛПП препарат вводится внутривенно в высокой дозе 800 мг/сут в течение 2–3 нед с последующим переходом на пероральный прием в стандартной дозе 800–1000 мг/сут или (при необходимости) в высокой дозе 1500–1600 мг/сут. В целях поддержания ремиссии при хронической форме ЛПП рекомендуется курсовой прием препарата (доза 500–1600 мг/сут), продолжительность курса не менее 30 сут.

Сукцинатсодержащий препарат **ремаксол** применяется в онкологической практике для лечения и профилактики ЛПП, а также в качестве поддерживающей терапии. При проведении ХТ по схеме FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид) при раке молочной железы введение ремаксолола после каждого курса сопровождалось более быстрым снижением лабораторных показателей состояния печени и повышением качества жизни пациенток [41]. У 145 больных колоректальным раком проводилась сравнительная оценка эффективности 2 схем ХТ (FOLFOX и FOLFIRI) с применением данного гепатопротектора или без него [42].

Протективный эффект **бициклола** доказан в экспериментальных моделях повреждения печени четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозамином и конкавалином А. При этом рассмотрены различные дозы препарата, возможная длительность курсового лечения и доказана его безопасность [43, 44]. Применение бициклола при ЛПП обосновано воздействием его на ключевые факторы развития повреждения печени. В частности, бициклол угнетает продукцию ФНО- α активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, подавляет свободнорадикальное воздействие на клеточные структуры, препятствует апоптозу и аутофагии гепатоцитов, что в итоге способствует восстановлению повреждений ядра и ДНК гепатоцитов [45, 46].

Подтверждена эффективность применения бициклола в онкологической практике для профилактики побочных действий ХТ. В РКИ X. Li и соавт. [47] были включены пациенты в возрасте старше 60 лет. Пациенты основной группы ($n = 147$) профилактически принимали бициклол в дозе 75 мг/сут, больные контрольной группы ($n = 153$) не получали препаратов для профилактики ЛПП при проведении ХТ различных форм и стадий рака. Оценка влияния бициклола на предотвращение ЛПП в зависимости от конкретных схем ХТ не проводилась. Установлено, что профилактическое назначение бициклола позволило уменьшить число пациентов с ЛПП до 17,1 % относительно 47,1 % в контрольной группе.

Препараты **урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)** обычно назначаются пациентам с холестатическим типом ЛПП [6]. Ее эффективность при ЛПП изучалась в РКИ [48], существуют данные о хороших результатах сочетания глюкокортикостероидов с УДХК при ЛПП

гепатоцеллюлярного и холестатического типа [49]. Однако сведения о применении УДХК именно у онкологических пациентов ограничены.

В работе А.А. Алыевой и соавт. при ХТ рака молочной железы продемонстрирована хорошая переносимость, безопасность и эффективность длительного (6–9 мес) применения комбинации УДХК и Фосфоглива® (эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота) [50].

В клинических рекомендациях RUSSCO (2019) при холестатическом/смешанном типе ЛПП рекомендуется назначение препаратов УДХК в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приема до разрешения холестаза совместно с адеметионином [10].

Эффективность **эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ)** в лечении ЛПП [51] изучена у 28 больных онкогематологического профиля в возрасте от 18 до 75 лет с гепатоцеллюлярным типом ЛПП. Схемы ХТ включали онковин, доксорубин, флударабин, бусульфан, препараты гидроксимочевины, циклофосфамид. На фоне 1,5-месячной терапии Эссенциале® Н и Эссенциале® форте Н отмечались положительная динамика клинических синдромов по визуально-аналоговой шкале, снижение активности АЛТ, АСТ и гамма-глутамил-трансферазы в 2,6; 1,5 и 1,6 раза соответственно с одновременным повышением детоксической функции печени, оцениваемой по увеличению активности аргиназы крови в 1,6 раза и снижению в 1,3 раза уровня молекул средней массы. В многоцентровом ретроспективном исследовании проанализирована эффективность ЭФЛ с пероральным и парентеральным применением ($n = 66$) и адеметионина с парентеральным и пероральным применением ($n = 59$) [52]. Показано, что ЭФЛ эффективны в коррекции проявлений цитолитического синдрома и профилактике поздней гепа-

тотоксичности. Адеметионин был наиболее эффективен в качестве средства купирования проявлений острой и профилактики поздней гепатотоксичности. Положительное влияние ЭФЛ в комбинации с альфалипоевой кислотой, витамином Е, энтеросорбентами в среднетерапевтических дозах продемонстрировано в программах лечения 31 ребенка с локальной формой остеогенной саркомы, которые получили 110 курсов метотрексата в высокой дозе (12 г/м²) [53]. Критериями оценки служили снижение активности аминотрансфераз и возможность интенсификации проведения ХТ.

Препараты **глицирризиновой кислоты** рассматриваются при лечении ЛПП, в частности входят в рекомендации Китайской медицинской ассоциации [54]. Показана их эффективность при терапии туберкулеза [54], но исследований их эффективности именно при противоопухолевой терапии выполнялось мало. Выше приведены положительные результаты работы, в которой комбинация глицирризинсодержащего препарата (Фосфоглив®) и УДХК успешно длительно использовалась при ХТ рака молочной железы [50].

Длительную историю изучения гепатопротективного действия имеют препараты **расторопши пятнистой (силибинин)**. Надо отметить, что имеются исследования, рассматривающие патогенетические предпосылки использования препаратов силибинина в комплексной терапии рака [55]. Эффективность силибинина исследовалась преимущественно при ЛПП, обусловленных противотуберкулезной терапией. Доказательных данных о его эффективности в лечении гепатотоксичности у онкологических пациентов нет.

Схемы применения основных препаратов, используемых при ЛПП в онкологической практике, отражены в табл. 8.

Таблица 8. Используемые в клинических исследованиях и рекомендуемые схемы применения отдельных гепатопротективных препаратов при противоопухолевой терапии

Table 8. Schemes applying of hepatoprotective drugs for CT (a summation of data from clinical studies and recommendations)

Препарат Drug	Заболевания, вид противоопухолевой терапии Diseases, a type of antitumor therapy	Схема Scheme	Источник Source
Гептрал® Heptral®	Профилактика ЛПП при ХТ колоректального рака Prevention DILI in colorectal cancer CT	400 мг 2 раза в сут в течение всего курса ХТ 400 mg twice per day during course	[35, 36]
	Лечение ЛПП при ХТ Treatment DILI in CT	1-й этап: 800 мг/сут внутривенно в течение 2 нед; 2-й этап: внутрь 800–1600 мг/сут в 2 приема, или 1000–1500 мг/сут перорально в 2 приема в течение 4 нед, или от 3 до 6 мес. Возможно применение адеметионина 500 мг в таблетках Stage 1: 800 mg/day iv for 2 weeks; Stage 2: per os 800–1600 mg/day in 2 doses or 1000–1500 mg orally per day in 2 doses for 4 weeks. Ademetionine 500 mg tablets can be used	[10, 38]
Бициклोल Bicyclol	Профилактика ЛПП при ХТ Prevention DILI in CT	25 мг 3 раза в сутки в течение курса ХТ 25 mg 3 times a day during the course	[6]

Окончание табл. 8

End of the table 8

Препарат Drug	Заболевания, вид противоопухолевой терапии Diseases, a type of antitumor therapy	Схема Scheme	Источник Source
Ремаксол Remaxol	Лечение ЛПП при ХТ рака молочной железы Treatment DILI in CT of breast cancer	400 мл внутривенно 2 раза в сутки не менее 4 сут во время каждого курса 400 ml iv twice per day for at least 4 days during each course	[41]
	Лечение ЛПП при ХТ колоректального рака и других онкологических заболеваний Treatment DILI in CT of colorectal cancer and etc.	400 мл внутривенно 2 раза в сутки не менее 4 сут после каждого курса 400 ml iv twice per day for at least 4 days after each cycle	[9]
	Профилактика ЛПП при ХТ колоректального рака и других онкологических заболеваний Prevention DILI in CT of colorectal cancer and etc.	400 мл внутривенно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий 400 ml iv per day at least 4 days	[9]
УДХК UDCA	Лечение холестатических ЛПП при ХТ Treatment of cholestatic DILI	13–15 мг/кг в сутки внутрь в 2–3 приема. Возможен ежемесячный прием 13–15 mg/kg per day per os for 2–3 time. Monthly reception possible	[6]
УДХК + адеметионин UDCA + ademetionine	Лечение холестатических/смешанных ЛПП при ХТ Treatment of cholestatic/mixed DILI during CT	УДХК 15–20 мг/кг массы тела/сут в 2–3 приема. Адеметионин 800–1600 мг/сут внутрь. До разрешения холестаза UDCA 15–20 mg/kg body weight/day in 2–3 doses. Ademetionine 800–1600 mg/day orally. Before cholestasis resolves.	[10]
УДХК + Фосфоглив® UDCA + Phosphogliv®	Профилактика ЛПП при ХТ рака молочной железы Prevention DILI in CT of breast cancer	Фосфоглив® 10 мл/сут внутривенно 2 нед ежедневно, затем 3 раза в неделю. УДХК 250 мг 3 раза в сутки перорально (при массе тела ≥75 кг), 250 мг 2 раза в сутки (при массе тела <75 кг). В течение всего периода ХТ + 3 мес после ее завершения Phosphogliv® 10 ml per day iv 2 weeks daily, then 3 times a week. UDCA 250 mg 3 times a day per os (body weight ≥75 kg), 250 mg 2 times a day (body weight <75 kg). During the entire period of CT + 3 months after completion	[50]
Эссенциальные фосфолипиды Essential phospholipids	Лечение ЛПП при ХТ Treatment of DILI during CT	От 500 до 1000 мг внутривенно в течение 7–10 сут, затем по 600 мг 3 раза в сутки внутрь от 4 до 12 нед 500 to 1000 mg iv for 7–10 days, then 600 mg 3 times a day per os from 4 to 12 weeks	[6]

Примечание. ЛПП – лекарственные поражения печени; ХТ – химиотерапия; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.
Note. DILI – drug-induced liver injury; CT – chemotherapy; UDCA – ursodeoxycholic acid.

Препараты для лечения печеночной энцефалопатии рассматриваются в рекомендациях RUSSCO [8]. В случаях, когда ЛПП сопровождаются развитием печеночной энцефалопатии, рекомендуется применение флумазенила (0,2–0,3 мг струйно внутривенно, затем 5 мг/ч, при улучшении состояния – 50 мг/сут внутрь), лактулозы (30–45 мл 3–4 раза в сутки, затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так, чтобы мягкий стул был примерно

2–3 раза в сутки), рифаксимина (600 мг 3 раза в сутки или 1200 мг 2–3 раза в сутки, не более 5–7 сут), адеметионина (800–1600 мг/сут), орнитина (от 20–40 г/сут внутривенно или по 6–9 г 3 раза в сутки внутрь). При этом режимы использования гепатотропных препаратов определяются степенью тяжести печеночной энцефалопатии. При минимальной печеночной энцефалопатии считается возможным рекомендовать курсовые стандартные дозы препаратов [8].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014. Доступно по: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/09.pdf>. [Larionova V.B., Gromova E.G., Snegovoy A.V. Clinical guidelines for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy. М., 2014. Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/09.pdf>. (In Russ.)].
2. Bahirwani R., Reddy K.R. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Semin Liver Dis* 2014;34(2):162–71. DOI: 10.1055/s-0034-1375957.
3. Azad A., Chang P., Devuni D. et al. Real world experience of drug induced liver injury in patients undergoing chemotherapy. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;2(3):18. DOI: 10.21767/2575-7733.1000047.
4. Andrade R.J., Aithal G.P., Björnsson E.S. et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70(6):1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
5. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109(7):950–66. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
6. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2019;29(1):85–115. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2019;29(1):85–115. (In Russ.)].
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020;174(2):29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V. et al. Medicinal liver damage in adults. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = Experimental and Clinical Gastroenterology 2020;174(2):29–54. (In Russ.)].
8. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. Злокачественные опухоли 2015;(4s):1–456. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-1-456. [Practical recommendations for drug-treatment of malignant tumors. Practical recommendations for maintenance therapy in oncology. *Zlokachestvennye opukholi* = Malignant Tumours 2015;(4s):1–456. (In Russ.)].
9. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC). Под ред. М.И. Давыдова. 2-е изд., перераб. и дополн. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [Clinical guidelines protocols for maintenance therapy in oncology. The Society of Supportive Care in Oncology (RASSC). Ed.: M.I. Davydov. 2nd ed., rev. Moscow: ABV-press, 2018. 224 p. (In Russ.)].
10. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2019;9(3s2):595–608. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-595-608. [Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Clinical guidelines for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy. *Malignant tumors: Practical guidelines RUSSCO* 2019;9(3s2):595–608. (In Russ.)].
11. Ricart A.D. Drug-induced liver injury in Oncology. *Ann Oncol* 2017;28(8):2013–20. DOI: 10.1093/annonc/mdx158.
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008;14(44):6774–85. DOI: 10.3748/wjg.14.6774.
13. Reporting adverse drug reactions: definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS, 1999. 146 p.
14. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89(6):806–5. DOI: 10.1038/clpt.2011.58.
15. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention>.
16. Burt A.D., Ferrell L.D., Hubscher S. et al. *MacSween's Pathology of the Liver*, 6th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone (Elsevier), 2012. Pp. 645–760.
17. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I. et al. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int J Mol Sci* 2016;17(5):714. DOI: 10.3390/ijms17050714.
18. Danan G., Benichou C.J. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46(11):1323–30. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
19. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci* 2015;17(1):14. DOI: 10.3390/ijms17010014.
20. Drug-Induced Liver Injury Network. Available at: <http://www.dilin.org>.
21. LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. Available at: <https://livertox.nih.gov>.
22. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. In: *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. N.Y.: Appleton-Century-Crofts, 1978. Pp. 351–353.
23. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129(2):512–21. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.
24. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A. et al. Risk of acute liver failure in patients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's law and a new prognostic model. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13):2360–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.
25. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(4):517–36. DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756.
26. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89(1):95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
27. Woodhead J.L., Howell B.A., Yang Y. et al. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342(2):529–40. DOI: 10.1124/jpet.112.192930.
28. Cancer Therapy Evaluating Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ver.3.0 (CTCAE). Available at: <http://ctep.cancer.gov>.
29. Eroglu N., Erduran E., Reis G.P., Bahadır A. Therapeutic effect of N-acetylcysteine on chemotherapy-induced liver injury. *Ir J Med Sci* 2020. DOI: 10.1007/s11845-020-02219-1.
30. Shea B., Swinden M.V., Ghogomu E.T. et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014;41(6):1049–60. DOI: 10.3899/jrheum.130738.
31. Björnsson E.S., Gunnarsson B.I., Gröndal G. et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):602–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.062.
32. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and

- clinical utility. *J Hepatol* 2012;57(5):1097–109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.
33. Saigal S., Kapoor D., Roy D.S. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci* 2019;7(6):2482–93. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550.
 34. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив* 2019;91(2):8–142. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Therapeutic Archive* 2019;91(2):8–142. (In Russ.)].
 35. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(3):345–9. DOI: 10.1517/14740338.2011.562888.
 36. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer* 2012;20(1):135–9. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4.
 37. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res* 2003;23(6D):5173–9.
 38. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А. и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2016;27(2):143–56. [Snegovoi A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A. et al. Final results prospective, multicenter program P12-717 (same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center* 2016;27(2):143–56. (In Russ.)].
 39. Li T.W., Peng H., Yang H. et al. S-Adenosylmethionine and methylthioadenosine inhibit β -catenin signaling by multiple mechanisms in liver and colon cancer. *Mol Pharmacol* 2015;87(1):77–86. DOI: 10.1124/mol.114.095679.
 40. Снеговой А.В., Громова Е.Г., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. *Злокачественные опухоли* 2015;4(спецвыпуск):358–68. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-358-368. [Snegovoi A.V., Gromova E.G., Larionova V.B. Practical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anti-tumor chemotherapy. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2015;4(special issue):358–68. (In Russ.)].
 41. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Применение ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2015;4(6):35–7. DOI: 10.17116/onkolog20154635-37. [Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Use of Remaxol in the polychemotherapy of patients with breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2015;4(6):35–7. (In Russ.)].
 42. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2016;5(1):42–6. DOI: 10.17116/onkolog20165142-46. [Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Adjunct therapy during combination chemotherapy for colorectal cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2016;5(1):42–6. (In Russ.)].
 43. Li M., Liu G.T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. *World J Gastroenterol* 2004;10(12):1775–9. DOI: 10.3748/wjg.v10.i12.1775.
 44. Liu G.T., Li Y., Wei H.L. et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: a preclinical study. *World J Gastroenterol* 2005;11(5):665–71. DOI: 10.3748/wjg.v11.i5.665.
 45. Bao X., Liu G. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31(2):219–26. DOI: 10.1038/aps.2009.194.
 46. Wang Y., Nie H., Zhao X. et al. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer* 2016;16(1):742. DOI: 10.1186/s12885-016-2767-2.
 47. Li X., Zhou J., Chen S. et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J Int Med Res* 2014;42(4):906–14. DOI: 10.1177/0300060514527058.
 48. Huang Y.S. The Therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in drug-induced liver injury: results of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2010;138(5):809. DOI: 10.1016/S0016-5085(10)63727-4.
 49. Wree A., Dechène A., Herzer K. et al. Steroid and ursodeoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion* 2011;84(1):54–9. DOI: 10.1159/000322298.
 50. Альева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело* 2018;2:74–85. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12005. [Alyeva A.A., Nikitin I.G., Arkhipov A.V. Supporting therapy of acute drug-induced liver damage during chemotherapy in patients with breast cancer. *Lechebnoe delo = Medicine* 2018;2:74–85. (In Russ.)].
 51. Гуревич К.Г. Возможности применения эссенциале при лекарственных поражениях печени. *Фарматека* 2007;2:46–8. [Gurevich K.G. Possibilities of the use of Essentiale in drug-induced liver injuries. *Farmateka = Farmateka* 2007;2:46–8. (In Russ.)].
 52. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология* 2011;3:66–72. [Kazyulin A.N., Vel'sher L.Z., Koroleva I.A. Opportunities for overcoming hepatotoxicity in the combined and complex treatment of breast cancer. *Effectivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology* 2011;3:66–72. (In Russ.)].
 53. Кобьсы В.Л., Коноваленко В.Ф. Роль гепатопротекторов в оптимизации высокодозовой химиотерапии метотрексатом при остеогенной саркоме у детей. *Онкология* 2008;10(3):359–61. [Kobys' V.L., Konovalenko V.F. Role of hepatoprotectors in optimizing high-dose methotrexat chemotherapy of osteogenic sarcoma in children. *Onkologiya = Oncology* 2008;10(3):359–61. (In Russ.)].
 54. Yu Y.C., Mao Y.M., Chen C.W. et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int* 2017;11(3):221–41. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2.
 55. Zhu X.X., Ding Y.H., Wu Y. et al. Silibinin: a potential old drug for cancer therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(10):1323–30. DOI: 10.1080/17512433.2016.1208563.

Вклад авторов

В.Т. Ивашкин: руководитель авторского коллектива, разработка концепции;
К.Л. Райхельсон: разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
Л.К. Пальгова, О.А. Герасимова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста;
М.В. Маевская: ответственный автор, разработка концепции и дизайна, написание текста;
Э.А. Кондрашина: обзор публикаций по теме статьи, редактирование;
Н.В. Марченко: обзор публикаций по теме статьи;
А.Ю. Барановский: разработка концепции.

Authors' contributions

V.T. Ivashkin: head of authors team, concept development;
K.L. Raikhelson: concept and design development, review of publications on the article topic, article writing;
L.K. Palgova, O.A. Gerasimova: review of publications on the article topic, article writing;
M.V. Maevskaya: responsible author, concept and design development, article writing;
E.A. Kondrashina: review of publications on the article topic, editing;
N.V. Marchenko: review of publications on the article topic;
A.Yu. Baranovsky: concept development.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Т. Ивашкин / V.T. Ivashkin: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>
К.Л. Райхельсон / K.L. Raikhelson: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>
Л.К. Пальгова / L.K. Palgova: <https://orcid.org/0000-0003-0973-1312>
М.В. Маевская / M.V. Maevskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>
О.А. Герасимова / O.A. Gerasimova: <https://orcid.org/0000-0003-2690-5062>
Э.А. Кондрашина / E.A. Kondrashina: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>
Н.В. Марченко / N.V. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>
А.Ю. Барановский / A.Yu. Baranovsky: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.