Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний

Е.И. Безвуляк^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1809-4597, e-mail: ekaterina.bezvulyak@mail.ru

В.А. Башарин¹, e-mail: basharin1@mail.ru

А.В. Епифанцев¹, e-mail: hi90@mail.ru

В.П. Куценко², e-mail: val9126@mail.ru

П.В. Селиверстов³, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

На сегодняшний день онкологические заболевания являются важной социальной проблемой, поскольку занимают лидирующие позиции в структуре смертности, приводят к росту инвалидизации, снижению трудоспособности и качества жизни значительной части населения во всем мире. Среди методов, используемых для лечения злокачественных новообразований, в последние годы активно применяют химиотерапию. Популярность ее связана с разработкой и внедрением в практику новых химиотерапевтических препаратов, способных улучшить прогноз, увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. На сегодняшний день в клинической практике используется более 150 противоопухолевых средств, апробируются новые терапевтические режимы, что позволяет расширить возможности и улучшить результаты лечения онкологических больных. Однако развитие лекарственно-индуцированного поражения печени у онкологических больных на фоне химиотерапевтического лечения остается крайне важной проблемой современной онкологии. С одной стороны, отменить химиотерапевтический препарат не всегда возможно из-за высокого риска прогрессирования заболевания. С другой стороны, продолжение терапии может привести к серьезным и необратимым повреждениям ряда систем организма, в том числе и печени. Так, по данным различных авторов, на фоне химиотерапии более чем в 90% случаев отмечается гастринтестинальная токсичность. Подобное осложнение связано со способностью противоопухолевых препаратов оказывать цитотоксический и цитостатический эффекты, но не только на малигнизированные клетки. Известно, что противоопухолевые препараты являются активными как по отношению к малигнизированным клеткам, так и к здоровым, что проявляется клинически значимыми побочными эффектами. В связи с чем в практику химиотерапевтического лечения у онкологических больных необходимо активно внедрять методы первичной и вторичной профилактики токсического поражения печени.

Ключевые слова: химиотерапия, онкология, гепатопротекция, ремаксол, лекарственно-индуцированные поражения печени

Для цитирования: Безвуляк Е.И., Башарин В.А., Епифанцев А.В., Куценко В.П., Селиверстов П.В. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний. *Медицинский совет*. 2020;(5):42–49. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention options of toxic drug-induced liver disease in patients with chemotherapy of oncological diseases

Ekaterina I. Bezvulyak^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1809-4597, e-mail: ekaterina.bezvulyak@mail.ru

Vadim A. Basharin¹, e-mail: basharin1@mail.ru

Aleksandr V. Epifantsev¹, e-mail: hi90@mail.ru

Valeriy P. Kutsenko², e-mail: val9126@mail.ru

Pavel V. Seliverstov³, ORCID: 0000-0001-5623-4226, e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Today, oncological diseases are an important social problem, as they occupy leading positions in the structure of mortality, lead to increased disability, reduced working capacity and quality of life of a significant part of the population worldwide. Among the methods used to treat malignant neoplasms, chemotherapy has been actively used in recent years. Its popular-

ity is associated with the development and implementation of new chemotherapeutic drugs that can improve the prognosis, increase the duration and quality of life of patients. To date, more than 150 antitumor agents have been used in clinical practice, new therapeutic regimens have been tested, which allows expanding the possibilities and improving the results of treatment of cancer patients. However, the development of drug-induced liver damage in cancer patients on the background of chemotherapeutic treatment remains an extremely important problem of modern oncology. On the one hand, it is not always possible to cancel a chemotherapeutic drug because of the high risk of disease progression. On the other hand, continued therapy can lead to serious and irreversible damage to a number of body systems, including the liver. So, according to various authors, gastrointestinal toxicity is observed in more than 90% of cases against chemotherapy. A similar complication is associated with the ability of antitumor drugs to exert cytotoxic and cytostatic effects, but not only on malignant cells. It is known that antitumor drugs are active both in relation to malignant cells and in healthy cells, which is manifested by clinically significant side effects. In this connection, it is necessary to actively introduce methods of primary and secondary prevention of toxic liver damage in the practice of chemotherapeutic treatment in cancer patients.

Keywords: chemotherapy, oncology, hepatoprotection, remaxol, drug-induced liver damage

For citation: Bezvulyak E.I., Basharin V.A., Epifantsev A.V., Kutsenko V.P., Seliverstov P.V. Prevention options of toxic drug-induced liver disease in patients with chemotherapy of oncological diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):42–49. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что онкологические заболевания являются высокосоциальной проблемой во всем мире, поскольку занимают лидирующие позиции в структуре смертности, приводя к снижению трудоспособности и росту инвалидизации значимой части населения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. от рака различной локализации погибло более 9,6 млн человек, то есть рак стал причиной каждой шестой смерти в мире. В России, как и во всем мире, по различным данным, отмечается ежегодный прирост заболеваемости более чем на 1,2% [1].

Для лечения злокачественных новообразований используют ряд методов, среди которых активно применяют химиотерапию, популярность которой в последние годы связана с созданием новых химиотерапевтических препаратов, способных увеличить продолжительность жизни пациентов, улучшить прогноз и качество жизни. Сегодня в клинической практике используется более 150 противоопухолевых средств, апробируются новые терапевтические режимы, что позволяет расширить возможности и улучшить результаты лечения онкологических больных [2].

Доказано, что противоопухолевые препараты способны оказывать цитотоксический и цитостатический эффекты на малигнизированные клетки. Однако препараты этой группы являются активными не только по отношению к малигнизированным клеткам, но и к здоровым, что проявляется клинически значимыми побочными эффектами. Так, на фоне химиотерапии у 90% больных отмечается гастроинтестинальная и гематологическая токсичность, а в 25% случаев выявляется поражение сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и мышечной систем [2]. Также средства химиотерапии являются лидерами по частоте и тяжести вызываемых ими проявлений гепатотоксичности, что негативно влияет на структурно-функциональное состояние печени [3–5]. Так, частота развития токсического лекарственно-индуцированного пора-

жения печени (ТЛИПП) на фоне их использования варьирует от 14% до 100% (табл. 1) [6, 7].

Лекарственно-индуцированные поражения печени.

Проблема развития ТЛИПП у онкологических больных стоит крайне остро, поскольку, с одной стороны, отмена препарата в этой ситуации не всегда допустима из-за возможности прогрессирования заболевания, с другой – продолжение терапии может привести к серьезным и необратимым повреждениям печени. В связи с чем в практику химиотерапевтического лечения у онкологических больных необходимо активно внедрять методы первичной и вторичной профилактики токсического поражения печени [7–9].

● **Таблица 1.** Противоопухолевые препараты, потенциально вызывающие проявления гепатотоксичности

● **Table 1.** Potentially hepatotoxic antineoplastic drugs

Группа препаратов	Препараты
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, дакарбазин, бисульфат
Антиметаболиты: Пиримидиновые аналоги Пуриновые аналоги Антагонисты фолиевой кислоты	Цитарабин, гемцитабин, 5-фторурацил Флударабин, 6-меркаптопурин, пентостатин, 6-тиогуанин Метотрексат
Препараты платины	Цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин
Таксаны	Паклитаксел, доцетаксел, абраксан
Моноклональные антитела	Ритуксимаб, трастузумаб, ибритумомаб, цетуксимаб, гемтузумаб
Винкаалкалоиды	Винкристин, винбластин, винорельбин
Антрациклиновые антибиотики	Доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, даунорубицин
Ингибиторы топоизомеразы	Топотекан, иринотекан
Ингибиторы протеинкиназ	Дазатиниб, эрлотиниб, иматиниб, ламатиниб, сорафениб

Развитие ТЛИПП в структуре осложнений химиотерапии объясняется тем, что печень является основным органом, в котором происходит метаболизм веществ, в том числе с образованием большого количества активных промежуточных гепатотоксикантов, повреждающих клетку *«in situ»* [10, 11].

К механизмам токсического поражения печени относятся [2, 8]:

- нарушение процессов энергообеспечения клетки;
- активация свободно-радикальных процессов в клетке;
- повреждение клеточной мембраны гепатоцитов;
- нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция;
- нарушение процессов синтеза белка, клеточного деления.

Сегодня точно известно, что на развитие ТЛИПП, помимо непосредственного воздействия цитостатика, приводящего к нарушению выведения токсичных для печени веществ, оказывают влияние продукты массивного некроза клеток опухолевой ткани. Вследствие поражения печени нарушаются все ее функции, и в первую очередь детоксикационная, что влечет за собой еще большее накопление противоопухолевого препарата в организме [2, 3, 6, 8].

Среди повреждений печени на фоне химиотерапии можно выделить следующие варианты клинического течения ТЛИПП [6]:

- холестаз;
- фосфолипидоз;
- микровезикулярный стеатоз;
- неалкогольный стеатогепатит;
- острый, хронический гепатит;

■ сосудистые поражения печени (веноокклюзионная болезнь, пелиоз, синдром Бадда – Киари, нецирротическая портальная гипертензия);

- фиброз печени;
- гранулема печени;
- лекарственно-индуцированные опухоли печени.

Основные патогенетические механизмы развития ТЛИПП представлены в *табл. 2* [10, 12].

На сегодняшний день существуют следующие классификации ТЛИПП: по ведущему лабораторному синдрому, по клиническому течению, по степени тяжести.

Классификация ТЛИПП по ведущему лабораторному синдрому включает три типа повреждения печени [13]:

- 1) Гепатоцеллюлярный тип (печеночный цитолиз): повышение активности АЛТ и АСТ; или повышение активности АЛТ и ЩФ, при соотношении АЛТ/ЩФ > 5 (учитываются относительные цифры активности ферментов по сравнению с верхней границей нормы).
- 2) Холестатический тип: изолированное повышение активности ЩФ; или повышение активности АЛТ и ЩФ, при соотношении АЛТ/ЩФ < 2 (учитываются относительные цифры активности ферментов по сравнению с верхней границей нормы).
- 3) Смешанный тип: повышение активности АЛТ; или повышение активности ЩФ при условии, что $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$.

Классификация ТЛИПП по клиническому течению предусматривает два варианта [13]:

1. Острое повреждение печени – печеночные показатели нормализуются менее чем за 3 мес.
2. Хроническое повреждение печени – печеночные показатели нормализуются более чем за 3 мес.

Таблица 2. Основные патогенетические механизмы развития ТЛИПП

Table 2. Main pathogenetic mechanisms of the development of drug-induced liver damage

Механизм повреждения	Патологический процесс
Окислительный стресс	Некроз гепатоцитов
Индукция внутриклеточных ферментов с образованием избыточного количества токсических метаболитов, обладающих канцерогенными свойствами	Доброкачественные опухоли печени (аденома, узловатая регенераторная гиперплазия и др.)
Конкуренция лекарственного препарата с билирубином: а) за связь с сывороточным альбумином или глюкуроновой кислотой в гепатоците; б) за место на внутриклеточном транспортном белке – переносчике компонентов желчи	Печеночно-клеточная дисфункция: а) желтухи с неконъюгированной гипербилирубинемией; б) желтухи с конъюгированной гипербилирубинемией (в отсутствие других признаков холестаза)
Нарушение продукции апопротеинов или блокада ферментов, участвующих в синтезе липопротеидов очень низкой плотности, обеспечивающих выведение триглицеридов из гепатоцита	Неалкогольная жировая болезнь печени
Блокада ферментов, участвующих в захвате, внутриклеточном транспорте и экскреции компонентов желчи из гепатоцита, и нарушение тока желчи по внутридольковым каналикулам	Внутридольковый холестаз
Повреждение эпителия желчных протоков	Внутрипеченочный экстрадольбулярный (дуктулярный) холестаз
Индукция функции stellatных клеток	Фиброз, цирроз печени
Повреждение внутрипеченочного сосудистого русла	Пелиоз, веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда – Киари, нецирротическая портальная гипертензия

Классификация ТЛИПП по степени тяжести (классификация Национального института изучения рака) выделяет 4 степени тяжести на основании следующих показателей: ЩФ, билирубин, ГГП, АЛТ, АСТ, альбумин, МНО, печеночная недостаточность, портальный кровоток [6].

Важно отметить, что клиническая картина ТЛИПП может возникать как в первый день приема лекарственного препарата, так и спустя несколько месяцев после начала терапии. Подобное колебание сроков латентного периода связано с генетической предрасположенностью, возрастом, половой принадлежностью, наличием вредных привычек, функциональным состоянием печени до начала лечения и метастатическим ее поражением, приемом лекарственных препаратов, наличием сопутствующих заболеваний внутренних органов, массой тела, особенностями питания, лидирующим механизмом гепатотоксичности, а также индивидуальными особенностями организма [13–21]. В свою очередь, выраженность клинической картины также может варьировать от малосимптомных форм ТЛИПП с клинически незначимыми изменениями лабораторных показателей до фульминантного гепатита, требующего трансплантации печени [22].

Помимо указанных факторов, определяющих прогноз ТЛИПП, также рассматривается класс токсичности лекарственного препарата, доза химиопрепарата, сочетание нескольких лекарственных средств группы цитостатиков и длительность терапии [16].

Диагностический поиск ТЛИПП начинается с момента установления факта повреждения печени. Согласно определению Совета международных медицинских организаций, термин «повреждение печени» может быть использован в следующих случаях: двукратное повышение АЛТ относительно верхней границы нормы; двукратное повышение прямого (конъюгированного) билирубина; сочетанное повышение активности АЛТ, ЩФ и уровня прямого билирубина, если величина хотя бы одного показателя двукратно превышает верхнюю границу нормы; сочетанное повышение активности АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина, если величина хотя бы одного показателя двукратно превышает верхнюю границу нормы [8, 23, 24].

Дальнейший алгоритм диагностики при подозрении у пациента ТЛИПП был разработан Американским обществом гастроэнтерологов [6].

Отдельного внимания заслуживает шкала CIOMS/RUCAM, которая широко применяется в клинической практике. Этот диагностический инструмент позволяет выявить связь поражения печени с приемом лекарственного препарата. Используя шкалу, необходимо определить ряд критериев в балльной системе, а затем оценить результат [11, 25].

Также широко распространенным является правило Гая, сформулированное более 30 лет назад и по сей день не утратившее свою значимость. Оно используется для обозначения ситуации, когда при использовании лекарственного препарата отмечается более чем трехкратное повышение уровня АЛТ в сочетании с повышением уровня общего билирубина в 2 раза или более при отсутствии

● **Таблица 3.** Редукция дозы химиопрепаратов в зависимости от уровня биохимических показателей

● **Table 3.** Dose reduction of chemotherapy drugs depending on the blood biochemistry levels

Уровень биохимических изменений	Тактика
Общий билирубин от 1,2 до 2,5 Н Трансаминазы от 2 до 5 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 50%, других цитостатиков – на 25%
Общий билирубин от 2,6 до 5 Н Трансаминазы от 5 до 10 Н	Уменьшение дозы антрациклинов на 75%, других цитостатиков – на 50%
Общий билирубин более 5 Н Трансаминазы более 10 Н	Отмена противоопухолевой терапии

обструкции билиарных путей или синдрома Жильбера. Подобная ситуация является индикатором тяжелого ТЛИПП, которое характеризуется неблагоприятным прогнозом и уровнем летальности около 10% [5, 25].

Лечение ТЛИПП у онкологических больных после химиотерапии, как любого токсического процесса, должно основываться на принципах лечения отравлений. В первую очередь необходимо прекратить поступление токсиканта в организм или заменить его на противоопухолевый цитостатик с меньшим классом токсичности и/или редукцией дозы (табл. 3) [13, 26].

Терапией первой линии в лечении ТЛИПП у пациентов после химиотерапии выступают гепатопротекторы (ГП). ГП представляют собой разнородную группу лекарственных средств, способных повышать устойчивость печени к патологическим воздействиям и усиливать ее обезвреживающую функцию путем активации ферментных систем, а также способствующих восстановлению ее функции. Эти препараты выступают в роли патогенетической терапии ТЛИПП [8, 27, 28].

В настоящее время общепринятой классификации гепатопротекторов нет. В зависимости от химической структуры и происхождения выделяют несколько групп гепатотропных веществ: препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши (гепабене, легалон и пр.); препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений (хофитол, ЛИВ-52 и др.); органопрепараты животного происхождения (сирепар, гепатосан и др.); препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (фосфоглив, эссливер и др.); препараты разных групп: аминокислоты и их производные (метадоксил, адеметионин и др.), лигнаны (бицикллол), УДХК (урсофальк и др.) [27–29].

Для профилактики и лечения ТЛИПП на фоне химиотерапии онкологических больных заслуживает внимание использование сбалансированного инфузионного раствора с гепатопротективным эффектом Ремаксол, в составе которого никотинамид, инозин, метионин, янтарная кислота и меглюмин. Гепатопротективный эффект Ремаксолопосредован улучшением энергетического обеспечения клеток за счет увеличения синтеза макроэргов и повышением их резистентности к продуктам перекисного окисления липидов, что делает возможным

его назначение при заболеваниях печени различной этиологии, включая токсические и лекарственные гепатиты¹. Так, в ряде работ была показана эффективность Ремаксола у онкологических больных, получающих химиотерапевтическое лечение, с целью профилактики и снижения риска развития гепатотоксического эффекта [16, 22, 30–33].

В одном из сравнительных исследований с участием 300 больных с раком молочной железы IIA- и IIIB-стадии, все пациенты имели одинаковые курсы химиотерапии по схеме FAC (фторурацил 500 мг/м², доксорубин 50 мг/м², циклофосфамид 500 мг/м², внутривенно), 6 курсов с интервалом в 3 недели. Основная группа (ОГ) больных получала ремаксол по 400 мл 1 раз в сутки, не менее 4 введений, после каждого курса полихимиотерапии. Пациенты группы контроля (ГК) получали глюкозоэлектrolитную смесь по той же схеме. Пик нарастания лабораторных признаков цитолиза пришелся на 4-й и 6-й курс специфической терапии. Однако в ОГ отмечалось более выраженное и быстрое снижение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы к концу лечения, в то время как в ГК положительная динамика отсутствовала. Проведенные наблюдения позволили исследователям сделать выводы об уменьшении гепатотоксичности противоопухолевых препаратов при полихимиотерапии у больных раком молочной железы на фоне применения Ремаксола [32]. Аналогичные данные были получены в исследовании Д.И. Трухана и соавт. с включением 240 пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования различной локализации, где использование Ремаксола позволило снизить частоту ТЛИПП у пациентов, получающих химиотерапию, на 30%, а сам факт его введения не повлиял на эффективность химиотерапии [21, 22]. Подобный факт был подтвержден результатами клинического исследования Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении, проведенном на базе хирургического и онкологического отделений клиники госпитальной хирургии им. В.А. Опеля СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В исследовании участвовали 175 пациентов, имеющих III и IV стадию заболевания с локализацией процесса в толстой кишке и желудке. Все пациенты получили платиносодержащую химиотерапию по схемам FOLFOX 4, FOLFOX 6, FLOX или XELOX при KPP и CF, XP, CapOX (XELOX) и DCF при раке желудка. 73 пациентам ОГ перед каждым циклом химиотерапии и в течение последующих двух дней вводили Ремаксол по 800 мл/сут. В ГК 102 пациента получали поддерживающую терапию. Нежелательные явления на фоне лекарственного противоопухолевого лечения оценивали по критериям CTCAE Version 4.0. Проявления гепатотоксичности имели место в 100% случаев в обеих группах. Однако в

ОГ отмечалось значительное уменьшение нежелательных явлений легкой и средней степени. У 46,6% пациентов ОГ отмечались нежелательные явления второй степени, тогда как в ГК этот показатель составил 69,6%. Также в ГК были зафиксированы побочные явления третьей степени, которые более длительно сохранялись у пациентов с различными паренхиматозными повреждениями печени. Таким образом, инфузионное введение Ремаксола способствовало снижению активности трансаминаз, ЩФ и ГГТП [30, 32].

Также для лечения и профилактики ТЛИПП у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне химиотерапии, в зависимости от клинической картины, возможно применение гепатопротекторов других групп [4, 34, 35]. Отдельного внимания заслуживает УДХК («Др. Фальк Фарма ГмбХ»), использование которой рекомендовано Европейской и Американской ассоциацией по изучению болезней печени, особенно при холестатическом варианте ТЛИПП. Так, применение УДХК способствует снижению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, тем самым предупреждая их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков² [3–36, 8, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для профилактики развития лекарственно-индуцированного поражения печени, вызванного противоопухолевыми препаратами, у пациентов со злокачественными новообразованиями необходимо:

1. Проводить предварительную оценку состояния печени перед первым курсом химиотерапии;
2. В случае наличия неблагоприятного фона в виде сопутствующей патологии печени нормализовать функциональное ее состояние до нормальных показателей перед первым курсом химиотерапии;
3. Рекомендовать поддерживающую сопроводительную гепатопротективную терапию во время всех курсов химиотерапии лекарственными средствами с выраженной гепатопротекторной активностью без снижения противоопухолевого терапевтического эффекта, к которым относится Ремаксол;
4. Контролировать состояние печени в процессе проведения химиотерапевтического лечения;
5. Проводить редукцию дозы химиопрепаратов, с учетом наличия сопутствующих заболеваний печени, по показаниям во время лечения.

Подобная тактика первичной и вторичной профилактики позволит снизить риски развития лекарственно-индуцированного поражения печени у онкологических больных на фоне противоопухолевой терапии.

Поступила/Received: 17.03.2020
Поступила после рецензирования/Revised: 01.04.2020
Принята в печать/Accepted: 03.04.2020

¹ Справочник лекарственных средств VIDAL. Ремаксол. [электронный ресурс] / VIDAL. Справочник лекарственных средств. https://www.vidal.ru/drugs/remaxol_23297.

² Реестр лекарственных средств. Урсофальк. [электронный ресурс]. Реестр лекарственных средств России. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7740.htm, дата обновления: 05.07.2015.

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019. 250 с.
- Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. (ред.). *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. М.: Практическая медицина; 2018. 688 с.
- 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):74–84. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35337837>.
- Голованова Е.В. Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2011;(3):60–64. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_patogeneticheskoy_terapii_pri_lekarstvennykh_porazheniyakh_pecheni.html.
- Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016;17(5):714. doi: 10.3390/ijms17050714.
- Ватулин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Старченко С.В., Макарова М.В. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы. *Российский онкологический журнал*. 2016;21(6):325–333. Режим доступа: <http://www.medlit.ru/journalsview/oncology/view/journal/2016/issue-6/483-hepatotoksichnost-protivoopuholevykh-preparatov-sovremennoe-sostoyanie-problemy>.
- Ниёзова Ш.Х. Гепатотоксический синдром на фоне полихимиотерапии солидных опухолей и современные возможности его коррекции (обзор литературы). *Вестник науки и образования*. 2019;(17):73–76. doi: 10.24411/2312-8089-2019-11704.
- Курмуков И.А. Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний. *Клиническая онкогематология*. 2010;1(3):60–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennoe-porazhenie-pecheni-pri-lechenii-onkogematologicheskikh-zabolevaniy>.
- Chen M., Suzuki A., Borlak J., Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol*. 2015;63(2):503–514. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.016.
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Ковтун А.В. Патогенетический подход к выбору гепатопротекторов в терапии лекарственно-индуцированных поражений печени. *Лечебное дело*. 2017;(2):34–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29676196>.
- Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014.
- Aithal G.P., Nicoletti P., Björnsson E. et al. HLA*33:01 is strongly associated with drug induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds. *Hepatology*. 2015;65(1):325–326. doi: 10.1002/hep.28203.
- Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. *Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапии*. М.: Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России»; 2014. Режим доступа: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/09.pdf>.
- Барышева В.О., Кетова Г.Г., Климова Е.В. Фармакогенетические аспекты рационального использования лекарственных препаратов. Взгляд клинического фармаколога. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2018;2(1):13–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=35010478>.
- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. *Лекарственные поражения печени*. М.: Изд-во ИУВ ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»; 2010. 64 с.
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и соавт. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–131. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
- Королева М.В. Экзогенно-токсический гепатит. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клиническое течение. *Лекарственный вестник*. 2015;9(2):18–22. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1436352219-drugs-bulletin-2015-2-2432.pdf>.
- Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н. и др. *Алкогольная болезнь печени: пособие для врачей*. М.: Форте Принт; 2014. 40 с.
- Полухова Ш.М., Мусаева Э.М., Гусейнова Г.А. и др. Лекарственные гепатопатии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(4):29–36. doi: 10.22263/2312-4156.2018.4.29.
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Возрастные изменения печени. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. 2017;9(1):110–116. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29024983>.
- Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2016;(5):70–73. doi: 10.21518/2079-701X-2016-05-70-73.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. *Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы*. Новокузнецк: Полиграфист; 2013. 154 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25890388>.
- Björnsson E.S., Hoofnagle J.H. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based up on published case reports. *Hepatology*. 2016;63(2):590–603. doi: 10.1002/hep.28323.
- Vuppalanchi R., Gotur R., Reddy K.R., Fontana R.J., Ghabril M., Kosinski A.S. et al. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1550–1555. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.016.
- Lo Re V., Haynes K., Forde K.A., Goldberg D.S., Lewis J.D., Carbonari D.M. 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):2360–2368. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.
- Bahirwani R., Reddy K.R. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):162–171. doi: 10.1055/s-0034-1375957.
- Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. *Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей*. М.: Прима Принт; 2015. 55 с.
- Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодеооксиголевой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(8):4–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22593039>.
- Пересада Е.И., Селиверстов П.В., Вавилова Т.В., Башарин В.А., Радченко В.Г. Профиль безопасности фармакотерапии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский совет*. 2019;3:69–75. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-69-75.
- Дрогомирецкая Е.И., Трашков А.П., Коваленко А.Л. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. *Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология*. 2018;(2):34–41. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/eksperimentalnyy_i_klinicheskiy_opyt_primeneniya_remaksola_kak_preparata_soprovozhdeniya_pri_protivo.html.
- Ильченко Л.И., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. *Архив внутренней медицины*. 2016;6(2):16–21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
- Кконопацкова О.Н., Аверьянова С.В. Применение Ремаксола при химиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;(6):35–37. doi: 10.17116/onkolog20154635-37.
- Черенков В.Т., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строженков М.М. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;59(3). Режим доступа: <https://medi.ru/info/8531/>.
- Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Сравнительная эффективность дезинтоксикационной активности Ремаксола и Эссенциале Н при хронических вирусных гепатитах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(10):21–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24400098>.
- Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011(6):11–21. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-mehanizmy-i-morfologicheskie-proyavleniya-lekarstvennykh-porazheniy-pecheni/viewer>.
- Ситкин С.И. *Урсофальк в клинической практике. Практическое руководство для врачей*. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2010. 32 с.

References

- Kaprin A.D. Starinskiy V.V., Petrova G.V. (ed.). *Malignant neoplasms in Russia in 2018*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 250 p. (In Russ.)
- Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A. (ped.). *Guide to Tumor Disease Chemotherapy*. M.: Prakticheskaya Meditsina Publisher, 2018. 688 p. (In Russ.)
- Alyeva A.A., Nikitin I.G., Arkhipov A.V. The Treatment of Acute Chemotherapy-induced Liver Injury in Women with Breast Cancer. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2018;(2):74–84. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35337837>.
- Golovanova E.V. Pathogenetic therapy options for drug-induced liver injury. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya = Effective pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2011;(3):60–4. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_patogeneticheskoy_terapii_pri_lekarstvennykh_porazheniyakh_pecheni_.html.
- Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016;17(5):714. doi: 10.3390/ijms17050714.
- Vatutin M.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Starchenko S.V., Makarova M.V. Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents: current state of the problem. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2016;21(6):325–333. (In Russ.) Available at: <http://www.medlit.ru/journals/view/oncology/view/journal/2016/issue-6/483-gepatotoksichnost-protivopuholovnykh-preparatov-sovremennoe-sostoyaniye-problemy/>.
- Niyozova Sh.H. Hepatotoxic syndrome in the background of polychemotherapy of solid tumors and modern opportunities of its correction (literature review). *Vestnik nauki i obrazovaniya = Journal of Science and Education*. 2019;(17):73–76. (In Russ.) doi: 10.24411/2312-8089-2019-11704.
- Kurmukov I.A. Treatment of hematocarcinoma patients and drug-induced liver injury. *Klinicheskaya onkologiya = Clinical Oncohematology*. 2010;1(3):60–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvennoe-porazhenie-pecheni-pri-lechenii-onkogematologicheskikh-zabolevaniy>.
- Chen M., Suzuki A., Borlak J., Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol*. 2015;63(2):503–514. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.016.
- Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kovtun A.V. Pathogenetic Approach to Hepatoprotective Therapy of Drug-induced Liver Injury. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2017;(2):34–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29676196>.
- Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014.
- Aithal G.P., Nicoletti P., Björnsson E. et al. HLA*33:01 is strongly associated with drug induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds. *Hepatology*. 2015;65(1):325–326. doi: 10.1002/hep.28203.
- Larionova V.B., Gromova E.G., Snegovoy A.V. *Clinical guidelines for management of antitumor drug-induced hepatotoxicity*. Moscow: All-Russian Union of Public Associations «Association of Russian Oncologists» 2014. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/09.pdf>.
- Barysheva V.O., Ketova G.G., Klimova E.V. Pharmacogenetic aspects of rational use of medicines from the position of clinical pharmacologist. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti = Journal of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region*. 2018;2(1):13–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=35010478>.
- Butorova L.I., Katinin A.V., Loginov A.F. *Drug-induced hepatotoxicity. A study guide*. Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University Publisher; 2010. 64 p. (In Russ.)
- Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Karina L. Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–131. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
- Koroleva M.V. Exogenously toxic hepatitis. A modern view of etiology, pathogenesis, clinical progression. *Lekarstvennyy vestnik = Drug information*. 2015;9(2):18–22. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1436352219-drugs-bulletin-2015-2-2432.pdf>.
- Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N. et al. *Alcoholic liver disease: a guide to doctors*. Moscow: Forte Print; 2014. 40 p. (In Russ.)
- Polukhova Sh.M., Musayeva E.M., Huseinova G.A., Kasymova S.V., Jafarova R.A. Drug-induced hepatopathies. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2018;17(4):29–36. (In Russ.) doi: 10.22263/2312-4156.2018.4.29.
- Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Age-related changes in the liver. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9(1):110–116. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29024983>.
- Trukhan D.I., Mazurov A.L. Drug-induced liver injury: topical issues of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical council*. 2016;(5):70–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-05-70-73.
- Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. *Clinical manifestations, diagnosis and treatment of major diseases of the liver and pancreas*. Novokuznetsk: Poligrafist Publisher; 2013. 154 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25890388>.
- Björnsson E.S., Hoofnagle J.H. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology*. 2016;63(2):590–603. doi: 10.1002/hep.28323.
- Vuppalanchi R., Götter R., Reddy K.R., Fontana R.J., Ghabril M., Kosinski A.S. et al. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1550–1555. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.016.
- Lo Re V., Haynes K., Forde K.A., Goldberg D.S., Lewis J.D., Carbonari D.M. 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):2360–2368. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.
- Bahirwani R., Reddy K.R. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):162–171. doi: 10.1055/s-0034-1375957.
- Kucheryavyy Yu.A., Morozov S.V. *Hepatoprotectors in clinical practice: rational aspects of use: a guide to doctors*. Moscow: Prima Print; 2015. 55 p. (In Russ.)
- Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I. New aspects of pharmacological effects of ursodeoxycholic acid. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2014;(8):4–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22593039>.
- Peresada E.I., Seliverstov P.V., Vavilova T.V., Basharin V.A., Radchenko V.G. Safety profile of pharmacotherapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(3):69–75. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-69-75.
- Drogomiretskaya E.I., Trashkov A.P., Kovalenko A.L. et al. Experimental and Clinical Experience of Remaxol Use as an Escort Drug for Anticancer Treatment. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya = Cost – Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology*. 2018;(2):34–41. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/eksperimentalnyy_i_klinicheskiy_opyt_primeneniya_remaksola_kak_preparata_soprovozhdeniya_pri_protivopuholovnoy_terapii.
- Ilchenko L.Y., Okovity S.B. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. *Arkiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(2):16–21. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
- Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Use of remaxol in the polychemotherapy of patients with breast cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;(6):35–37. doi: 10.17116/onkolog20154635-37.
- Cherenkov V.T., Petrov A.B., Vasileva T.M., Strozhenkov M.M. Remaxol therapy options for the prevention of liver toxicity of chemotherapy in cancer patients. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2013;59(3). (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/8531/>.
- Pavelkina V.F., Uskova Yu. G. Comparative Effectiveness of the Detoxification Activity of Remaxol and Essentiale N in Treatment of Chronic Viral Hepatitis. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2015;78(10):21–26. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24400098>.
- Khomeriki S.G. Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of drug-induced liver injury. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2011;(6):11–21. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogeneticheskie-mehanizmy-i-morfologicheskie-proyavleniya-lekarstvennykh-porazheniy-pecheni/viewer>.
- Sitkin S.I. *Ursafolk in clinical practice. Physician's practical guide*. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH; 2010. 32 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Безвуляк Екатерина Игоревна, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: ekaterina.bezvulyak@mail.ru

Башарин Вадим Александрович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: basharin1@mail.ru

Епифанцев Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: hi90@mail.ru

Куценко Валерий Петрович, к.м.н., доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: val9126@mail.ru

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Information about the authors:

Ekaterina I. Bezvulyak, university lecturer, Department of Military Toxicology and Medical Defense, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; e-mail: ekaterina.bezvulyak@mail.ru

Vadim A. Basharin, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Military Toxicology and Medical Defense, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; e-mail: basharin1@mail.ru

Aleksandr V. Epifantsev, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Military Toxicology and Medical Defense, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044, Russia; e-mail: hi90@mail.ru

Valeriy P. Kutsenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Department of mobilization preparation of public health and disaster medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Litovskaya St., Saint-Petersburg, 194100, Russia; e-mail: val9126@mail.ru.

Pavel V. Seliverstov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., Saint-Petersburg, 191015, Russia; e-mail: seliverstov-pv@yandex.ru