

УДК 615.28:615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-458>

Оригинальная статья | Original article



Влияние потенциально гепатотоксичных препаратов на активность аланиновой трансаминазы у пациентов с COVID-19: исследование «случай–контроль»

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова[✉], Н.С. Токарева

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация

✉ Рязанова Анастасия Юрьевна anastasiya.ryazanova@volgmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Повышение активности печеночных ферментов часто встречается у пациентов с COVID-19. Разработка индивидуального подбора лекарственных препаратов с целью снижения риска гепатотоксичности требует изучения роли лекарственной терапии в развитии нарушений функции печени у пациентов с COVID-19.

ЦЕЛЬ. Выявить наличие и степень выраженности связи между повышением активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) и применением потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных пациентов с COVID-19 для дифференцированного выбора препаратов с учетом меньшего риска гепатотоксичности в практическом здравоохранении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы 1296 медицинских карт пациентов, госпитализированных в инфекционный госпиталь Волгоградской области с диагнозом COVID-19 в 2020–2022 гг. Исследование «случай–контроль» выполнено с использованием метода подбора пар пациентов, идентичных по полу, возрасту, степени тяжести и исходу COVID-19. Среди пациентов с исходной активностью АЛТ <1 или 2 верхней границы нормы (ВГН) отбирали тех, у кого на протяжении всей госпитализации наблюдали повышение активности АЛТ ≥2, 3 и 5 ВГН (группы «случай») и пациентов с активностью АЛТ <2 ВГН (группы «контроль»).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Шанс обнаружения приема 3 или более лекарственных средств высокого риска лекарственного повреждения печени (ЛС ВР ЛПП) был значимо выше во всех группах «случай» по сравнению с контролем (отношение шансов (ОШ) 2,38 (1,54–3,67), $p < 0,001$ для ≥3 ЛС ВР ЛПП и повышения активности АЛТ >2 ВГН при исходной <1 ВГН, 195 пар; ОШ 2,59 (1,48–4,53), $p < 0,001$ для ≥3 ЛС ВР ЛПП и повышения активности АЛТ >3 ВГН при исходной <1 ВГН, 115 пар). Прием отдельных ЛС также значимо увеличивал риск повышения активности АЛТ >2 ВГН при исходной <1 ВГН (ремдесивир ОШ 4,38 (2,98–6,42), $p < 0,001$; олокизумаб ОШ 7,83 (3,35–18,32), $p < 0,001$; левилимаб ОШ 3,0 (1,19–7,56), $p = 0,014$) и риск повышения активности АЛТ >3 ВГН при исходной <2 ВГН (ремдесивир ОШ 2,0 (1,21–3,30), $p = 0,006$; олокизумаб ОШ 3,94 (2,35–6,62), $p < 0,001$; левилимаб ОШ 2,67 (1,24–5,74), $p = 0,009$).

ВЫВОДЫ. Выявлена статистически значимая связь между повышением активности АЛТ и применением нескольких гепатотоксичных ЛС у госпитализированных пациентов с COVID-19. Необходимы проведение дальнейших исследований безопасности ЛС, применяемых для лечения COVID-19, и разработка мер по раннему выявлению и профилактике ЛПП.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени; аланиновая трансаминаза; шкала RUCAM; COVID-19; исследование «случай–контроль»; метод подбора пар; фавипиравир; ремдесивир; тоцилизумаб; олокизумаб; левилимаб; омега-3

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Токарева, 2025

Для цитирования: Петров В.И., Рязанова А.Ю., Токарева Н.С. Влияние потенциально гепатотоксичных препаратов на активность аланиновой трансаминазы у пациентов с COVID-19: исследование «случай–контроль». *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(2):172–183.
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-458>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Effect of Potentially Hepatotoxic Medicinal Products on Alanine Transaminase Levels in COVID-19 Patients: A Case–Control Study

Vladimir I. Petrov, Anastasia Yu. Ryazanova✉, Natalia S. Tokareva

Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

✉ Anastasia Yu. Ryazanova anastasiya.ryazanova@volgmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Elevated liver enzyme levels are common in patients with COVID-19. Personalised prescribing to reduce the risk of hepatotoxicity requires studying the role of pharmacotherapy in the development of liver dysfunction in COVID-19 patients.

AIM. This study aimed to identify the presence and strength of the relationship between an increase in alanine transaminase (ALT) levels and the use of potentially hepatotoxic medicinal products in hospitalised patients with COVID-19 to provide practising clinicians with a case-specific approach for selecting medicinal products with a lower risk of hepatotoxicity.

MATERIALS AND METHODS. The authors analysed 1,296 medical records of COVID-19 patients who had been admitted to a Volgograd Region hospital for infectious diseases in 2020–2022. A case-control study was performed using the pair-matched case-control method, with pairs of patients matched by their sex, age, and COVID-19 severity and outcomes. The authors identified the medical records of COVID-19 patients with baseline alanine transaminase (ALT) levels <1 or 2 times the upper limit of the normal range (ULN) and selected the medical records of the patients who had been having elevated ALT levels ≥2, 3, and 5 ULN (cases) or ALT levels <2 ULN (controls) throughout their hospital stay.

RESULTS. There was a significantly higher likelihood of detecting the use of ≥3 medicinal products associated with a high risk of drug-induced liver injury (DILI) in the medical records of all case groups than in those of the controls (odds ratio (OR)=2.38 (1.54–3.67), $p<0.001$, for detecting the use of ≥3 high-risk medicinal products and an increase in ALT levels from <1 ULN at baseline to >2 ULN, 195 pairs; OR=2.59 (1.48–4.53), $p<0.001$, for detecting the use of ≥3 high-risk medicinal products and an increase in ALT levels from <1 ULN at baseline to >3 ULN, 115 pairs). Certain medicinal products were associated with a significant increase in the risk of ALT rising to levels >2 ULN in patients with baseline levels <1 ULN (remdesivir: OR=4.38 (2.98–6.42), $p<0.001$; olokizumab: OR=7.83 (3.35–18.32), $p<0.001$; and levilimab: OR=3.0 (1.19–7.56), $p=0.014$) and levels >3 ULN in patients with baseline levels <2 ULN (remdesivir: OR=2.0 (1.21–3.30), $p=0.006$; olokizumab: OR=3.94 (2.35–6.62), $p<0.001$; and levilimab: OR=2.67 (1.24–5.74), $p=0.009$).

CONCLUSIONS. According to this study, there is a statistically significant association between elevated ALT levels in hospitalised COVID-19 patients and the use of several hepatotoxic medicines. Further studies are required to assess the safety of medicines used to treat COVID-19. It is also necessary to develop methods for the early detection and prevention of DILI.

Keywords: drug-induced liver injury; RUCAM scale; COVID-19; matched case–control study, alanine transaminase; favipiravir; remdesivir; tocilizumab; olokizumab; levilimab; omeprazole

For citation: Petrov V.I., Ryazanova A.Yu., Tokareva N.S. The effect of potentially hepatotoxic medicinal products on alanine transaminase levels in COVID-19 patients: A case-control study. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(2):172–183. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-458>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная гепатотоксичность является одной из ведущих причин отзыва лекарственных препаратов на пострегистрационном этапе [1]. Информация о поражении печени, вызванном лекарственными средствами (ЛС), в большинстве случаев получена из отдельных сообщений, и количественная оценка риска отсутствует [2]. Наиболее часто среди нежелательных реакций со стороны печени в отчетах о безопасности ЛС встречается повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ). Изменение активности других печеночных ферментов, развитие гепатита, острой печеночной недостаточности встречаются реже¹. Результаты анализа некоторых баз данных о безопасности ЛС свидетельствуют о том, что, хотя изолированное повышение активности АЛТ не является надежным признаком тяжелого повреждения печени, повышение активности трансаминаз в сочетании с симптомами гепатита или желтухи может быть предиктором повышенного риска острой печеночной недостаточности [3]. Сывороточная АЛТ является одним из наиболее часто запрашиваемых биохимических тестов в клинической практике и неотъемлемой частью диагностики и лечения пациентов как с заболеваниями печени, так и без них. Более того, повышенный уровень АЛТ позволяет прогнозировать смертность независимо от заболевания печени в общей популяции [4, 5].

Истинная распространенность лекарственных поражений печени (ЛПП) остается неизвестной, и в клинической практике данный диагноз формулируется редко. Это может быть связано с нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания, с применением нескольких потенциально гепатотоксичных ЛС, неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики и сложностями с выявлением причинно-следственной связи между применением конкрет-

ного ЛС и поражением печени². Предложенная в 1993 г. и модифицированная в 2016 г. шкала CIOMS/RUCAM³ учитывает клинические данные, имеющиеся в литературе сведения о гепатотоксичности подозреваемого ЛС, эффект при повторном назначении ЛС. Шкала RUCAM до сих пор является наиболее используемым в мире инструментом для диагностики ЛПП в эпидемиологических исследованиях, отчетах о клинических случаях и сериях случаев [6].

Ограничения применения шкалы RUCAM связаны с очевидными условиями получения высокого балла вероятной и высоковероятной связи между приемом ЛС и развитием ЛПП, а именно с наличием данных о снижении активности печеночных ферментов после отмены ЛС и повышении их активности при повторном применении, которые не всегда возможно получить в реальной клинической практике и что требует долгосрочного контакта с пациентом [7]. Кроме того, основанием для применения шкалы RUCAM является повышение активности АЛТ выше 5 верхних границ нормы (ВГН) и/или щелочной фосфатазы выше 2 ВГН, в то время как согласно клиническим рекомендациям⁴ легкие варианты ЛПП могут проявляться повышением активности АЛТ ≥ 2 ВГН.

Существенные трудности возникают при диагностике ЛПП у пациентов с хроническими заболеваниями печени, особенно с вирусными гепатитами и неалкогольной жировой болезнью печени [8, 9], а в последнее время и у пациентов при COVID-19 [10]. Пандемия COVID-19 подняла вопрос о безопасности новых противовирусных и биологических средств, разработанных и внедренных в клиническую практику после ускоренной процедуры регистрации, а также ЛС, применяемых off-label (по показаниям, не указанным в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата). Повышение активности печеночных ферментов часто встречается

¹ <https://www.vigiaccess.org/>

² Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

³ Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) scale, Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) — Шкала Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS), метод оценки достоверности причинно-следственной связи компании Roussel Uclaf.

⁴ Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и может быть вызвано репликацией вируса SARS-CoV-2 в печени, гипоксемией, полиорганной недостаточностью и цитокиновым штормом при тяжелом течении COVID-19, а также может быть связано с действием ЛС [11–13].

Рассматривая ЛС в качестве предполагаемой причины повреждения печени, R. Teschke и соавт. [14] провели поиск случаев ЛПП у пациентов с COVID-19. Авторами выявлено 996 опубликованных в 2020–2021 гг. описаний случаев предполагаемого ЛПП у пациентов с COVID-19, наиболее часто вызванных противовирусными препаратами. Частота регистрации ЛПП у пациентов с COVID-19, вызванных генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), такими как тоцилизумаб, ниже по сравнению с частотой случаев при применении противовирусных ЛС. Однако из 8 случаев ЛПП, вызванных тоцилизумабом, которые были описаны в начале пандемии, в 2 потребовалась трансплантация печени [15]. Не следует забывать и о возможной гепатотоксичности парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств, а также антибактериальных ЛС, часто применяемых у пациентов с COVID-19 [16].

Цель работы — выявить наличие и степень выраженности связи между повышением активности АЛТ и применением потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов у госпитализированных пациентов с COVID-19 для дифференцированного выбора препаратов с учетом меньшего риска гепатотоксичности в практическом здравоохранении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа отобраны медицинские карты пациентов, госпитализированных в инфекционный госпиталь Волгоградской области с диагнозом COVID-19 в сентябре 2020 г. (252 медицинские карты), марте, сентябре 2021 г. (432 медицинские карты), марте, сентябре и ноябре 2022 г. (612 медицинских карт), у которых имелись данные об активности АЛТ исходно и на 5-е или последующие сутки пребывания в стационаре. Определение активности АЛТ проводилось энзиматическим кинетическим методом на анализаторе биохимическом автоматическом DIRUI CS-400 (Dirui Industrial Co., Ltd). Проведение исследования было одобрено на заседании локального комитета по этике ВолГМУ (протокол № 2021/085 от 24.12.2021).

Критерии включения: возраст старше 18 лет; информированное согласие на использование и публикацию персональной медицинской информации в научных целях, подписанное в день госпитализации; подтвержденный диагноз COVID-19; нахождение на стационарном лечении не менее 5 сут.

Критерии невключения: исходная активность АЛТ выше 2 ВГН, исходная активность АСТ выше 2 ВГН, общий билирубин при поступлении выше 1 ВГН, диагноз хронического заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз, новообразование печени, синдром Жильбера) по данным медицинских карт.

Критерии исключения: отсутствие данных об активности АЛТ на 5 и/или последующие сутки пребывания пациента в стационаре.

Повышение активности АЛТ >1 ВГН (42 Ед/л для мужчин, 30 Ед/л для женщин [3]) при поступлении в стационар наблюдалось у 670/1296 (51,7%) пациентов с COVID-19, ≥2 ВГН — у 145/1296 (11,2%). Среди пациентов с исходной активностью АЛТ <1 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ ≥2 и 3 ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН на протяжении всей госпитализации. Среди пациентов с исходной активностью АЛТ <2 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ ≥3 и 5 ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН. Для каждого пациента с повышением активности АЛТ («случай») подбирали пару среди пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН на протяжении всей госпитализации («контроль»), совпадающую со случаем по полу, возрасту (±2 г), степени поражения легких (нет / 0–1 / 3–4 степени по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии (РГ) легких) и исходу (выздоровел/умер). При наличии нескольких пар «случай» и «контроль», совпадающих по всем параметрам, пары подбирались случайным образом. Для пациентов с повышением активности АЛТ ≥5 ВГН рассчитывали баллы по обновленной шкале RUCAM [7].

Для всех препаратов, назначенных пациентам в стационаре, проводили поиск информации о способности вызывать ЛПП в отечественных и зарубежных базах данных⁵. Среди потенциально гепатотоксичных препаратов выделяли

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/>
LiverTox. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

ЛС с высоким риском развития ЛПП (ВР ЛПП), при назначении которых повышение активности трансаминаз наблюдается более чем у 0,1% пациентов, и ЛС с возможным ЛПП, при назначении которых повышение активности трансаминаз наблюдается менее чем у 0,1% пациентов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Методом подбора в зависимости от исходного уровня и динамики активности АЛТ было сформировано от 93 до 240 пар пациентов, идентичных по полу, возрасту и степени тяже-

сти COVID-19 (рис. 1). Степень поражения легких и исход заболевания были обязательными критериями для подбора пары, в результате чего последующий анализ не выявил статистической разницы между сформированными группами таких параметров, как уровень С-реактивного белка, креатинина, лейкоцитов, параметров коагулограммы (табл. 1, опубликована на сайте журнала⁶).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ

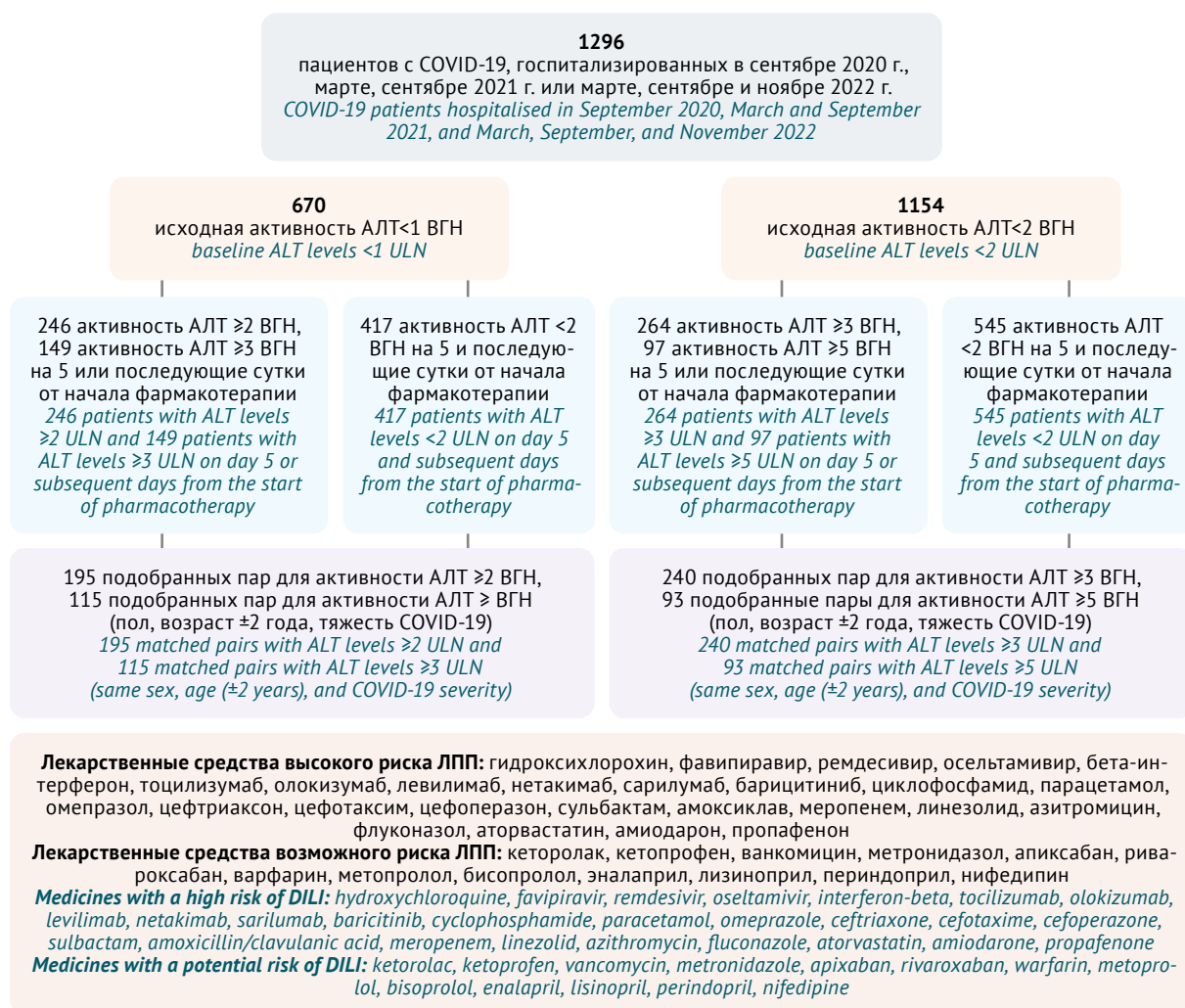


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Дизайн исследования. АЛТ — аланиновая трансаминаза; ВГН — верхняя граница нормы; ЛПП — лекарственное повреждение печени

Fig. 1. Study design. ALT, alanine transaminase; ULN, upper limit of the normal range; DILI, drug-induced liver injury

VigiBase. <https://www.vigiaccess.org/>

EudraVigilance. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

⁶ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-tab11>

Excel и Epi Info⁷. Количественные признаки описывали в виде среднего арифметического (M) $\pm$ стандартное отклонение (σ), качественные — с помощью абсолютных значений и долей (%). Для проверки статистической значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Стьюдента для количественных переменных и критерий Мак-Немара для качественных, уровень значимости $p < 0,05$. Связь между повышением активности АЛТ и приемом ЛС определяли на основании отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала. При количестве дискордантных пар («+ –» и «– +») менее 20 ОШ не указывали [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с исходной активностью АЛТ < 1 ВГН повышение активности АЛТ ≥ 2 ВГН на фоне проводимой фармакотерапии в подобранных парах в 164/195 (84,1%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ ≥ 1 ВГН и в 26/195 (13,3%) незначительным повышением уровня общего билирубина в сыворотке крови (табл. 1). Соотношение активности АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) варьировало от 0,2 до 2,6 и было ниже 1,0 у 175/195 (89,7%) пациентов.

Повышение активности АЛТ ≥ 3 ВГН у пациентов с исходной активностью АЛТ < 2 ВГН в 225/240 (93,8%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ ≥ 1 ВГН и в 25/240 (10,4%) незначительным повышением уровня общего билирубина. Соотношение АСТ/АЛТ варьировало от 0,1 до 2,6 и было ниже 1,0 у 224/240 (93,3%) пациентов.

Определение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) проводилось редко. Повышение активности щелочной фосфатазы > 1 ВГН наблюдалось у 9/1296 пациентов (0,7%), из них у 2 пациентов > 2 ВГН. В обоих случаях у пациентов ранее был поставлен диагноз хронического заболевания печени и они были исключены из анализа на 1 этапе. Повышение активности ГГТ > 1 ВГН наблюдалось у 8/1296 (0,6%) в сочетании с исходным повышением активности АЛТ.

Среди ЛС, назначенных пациентам, 25 препаратов были способны вызывать повышение активности АЛТ более чем у 0,1% пациентов (ЛП ВР

ЛПП) и 13 препаратов вызывали повышение активности АЛТ менее чем в 0,1% случаев (возможное ЛПП) по данным отчетов о безопасности ЛС⁸ (рис. 1). Всем пациентам при поступлении в стационар назначался хотя бы один препарат ВР ЛПП. Пациенты групп «случай» получали в среднем больше ЛС ВР ЛПП и ЛС высокого и возможного риска развития ЛПП (далее ЛС ЛПП), чем пациенты группы «контроль» (табл. 1, опубликована на сайте журнала⁹). Была выявлена статистически значимая связь между повышением активности АЛТ и шансом одновременного приема нескольких ЛС ВР ЛПП и ЛС ЛПП (табл. 2, 3).

Частота назначений 10 ЛС ВР ЛПП была достаточна для определения отношения шансов применения отдельного ЛС в группах «случай» и «контроль», в то время как другие ЛС ЛПП назначались редко и не могли сформировать ≥ 20 дискордантных пар для расчета ОШ. Так, гидроксихлорохин, например, получали 4–6 пациентов групп «случай» и 2–4 пациента в группах «контроль», тоцилизумаб был назначен 4–5 пациентам групп «случай» и 2–4 пациентам групп «контроль». Омепразол получали почти все пациенты, в связи с чем выявить связь между повышением активности АЛТ и приемом омепразола не представлялось возможным, как и в случаях ЛС, назначающихся редко. Два противовирусных препарата, фавипиравир и ремдесивир, назначались достаточно часто у пациентов из учаемых групп, при этом для ремдесивира была выявлена значимая связь между его приемом и повышением активности АЛТ. Шанс применения олокизумаба и левилимаба был значимо выше в некоторых группах «случай».

Среди пациентов с повышением активности АЛТ на 5-е и последующие сутки от начала применения потенциально гепатотоксичных ЛС максимальное количество баллов по шкале RUCAM (рекомендована для использования в качестве полуколичественной системы оценки у пациентов с подозрением на ЛПП для оценки возможного ЛПП при приеме конкретного лекарственного препарата)¹⁰ было возможно у пациентов старше 55 лет, у которых после отмены гепатотоксичного ЛС наблюдалось снижение активности АЛТ на $\geq 50\%$ от пикового значения в течение 8 сут (табл. 4). Все пациенты получали не одно потенциально гепатотоксичное ЛС,

⁷ Статистическое программное обеспечение для эпидемиологии, разработанное Центрами по контролю и профилактике заболеваний США. <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>

⁸ <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-tabl1>

¹⁰ Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России; 2022.

Таблица 2. Оценка шансов повышения активности аланиновой трансаминазы при исходном значении <1 верхней границы нормы в зависимости от применения потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных пациентов с COVID-19
Table 2. Estimation of the odds ratio for an increase in alanine transaminase levels from <1 times the upper limit of the normal range at baseline with the use of potentially hepatotoxic medicinal products in hospitalised patients with COVID-19

Фактор риска <i>Risk factor</i>	Повышение активности АЛТ ≥2 ВГН при исходной <1 ВГН <i>Elevated ALT levels ≥2 ULN with baseline ALT levels <1 ULN</i>							Повышение активности АЛТ ≥3 ВГН при исходной <1 ВГН <i>Elevated ALT levels ≥3 ULN with baseline ALT levels <1 ULN</i>								
	Количество пар, подверженных (+, «случай») и не подверженных (-, «контроль») фактору риска <i>Number of pairs exposed (+, cases) and not exposed (-, controls) to the risk factor</i>				ОШ <i>OR</i>	95% ДИ, нижняя граница <i>95% CI, lower limit</i>	95% ДИ, верхняя граница <i>95% CI, upper limit</i>	<i>p</i>	Количество пар, подверженных (+, «случай») и не подверженных (-, «контроль») фактору риска <i>Number of pairs exposed (+, cases) and not exposed (-, controls) to the risk factor</i>				ОШ <i>OR</i>	95% ДИ, нижняя граница <i>95% CI, lower limit</i>	95% ДИ, верхняя граница <i>95% CI, upper limit</i>	<i>p</i>
	+	+	-	-					+	+	-	-				
≥3 ЛС ВР ЛПП / HR DILI <i>inducers</i>	70	69	29	27	2,379	1,542	3,671	<0,001	42	44	17	12	2,588	1,478	4,530	<0,001
≥4 ЛС ВР ЛПП / HR DILI <i>inducers</i>	16	49	24	106	2,042	1,253	3,327	0,003	10	33	16	56	2,063	1,140	3,747	0,015
≥5 ЛС ВР ЛПП / HR DILI <i>inducers</i>	0	18	8	169	2,250	0,978	5,175	0,0499	0	13	5	97	2,600	0,927	7,293	0,059
≥3 ЛС ЛПП / all DILI inducers	107	50	28	10	1,786	1,124	2,836	0,013	62	31	17	5	1,824	1,009	3,295	0,043
≥4 ЛС ЛПП / all DILI inducers	42	57	31	65	1,839	1,187	2,848	0,006	29	36	15	35	2,400	1,314	4,383	0,003
≥5 ЛС ЛПП / all DILI inducers	12	44	22	117	2,000	1,199	3,337	0,007	7	31	14	63	2,214	1,178	4,162	0,011
Фавипиравир/Favipiravir	11	27	16	141	1,688	0,9093	3,132	0,093	8	17	10	80	1,700	0,778	3,713	0,178
Ремдесивир/Remdesivir	7	32	16	140	2,000	1,098	3,645	0,021	4	16	12	83	1,333	0,631	2,818	0,450
Олокизумаб/Olokizumab	8	47	6	134	7,833	3,349	18,372	<0,001	5	35	5	70	7,000	2,742	17,867	<0,001
Левелимаб/Levilimab	2	18	6	169	3,000	1,191	7,558	0,014	0	8	6	101	–	0,406	4,662	0,593
Парацетамол/Paracetamol	30	49	43	73	1,140	0,757	1,716	0,532	18	33	24	40	1,375	0,813	2,326	0,233
Омепразол/Omeprazole	180	5	8	2	–	0,161	2,167	0,405	109	4	1	1	–	0,396	196,9	0,180
Цефтриаксон/Ceftriaxone	18	45	44	88	1,023	0,675	1,550	0,916	15	25	30	45	0,833	0,490	1,417	0,500
Цефоперазон+сульбактам / <i>Cefoperazone sulbactam</i>	1	12	24	158	0,500	0,250	0,999	0,046	1	8	10	96	–	0,2744	2,251	0,637
Левовфлоксацин/ <i>Levofloxacin</i>	4	13	15	163	0,867	0,412	1,821	0,705	1	5	11	98	–	0,124	1,419	0,134
Аторвастатин/Atorvastatin	16	44	36	99	1,222	0,787	1,899	0,371	7	29	20	59	1,450	0,820	2,563	0,199

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ВГН – верхняя граница нормы; ЛС ВР ЛПП – лекарственные средства высокого риска поражения печени; ЛС ЛПП – лекарственные средства с возможным лекарственным поражением печени; "–" – не применимо. Значения ОШ и *p* при *p*<0,05 выделены полужирным шрифтом.

Note. OR, odds ratio; CI, confidence interval; ULN, upper limit of the normal range; HR DILI inducers, medicines with a high risk of drug-induced liver injury; all DILI inducers, medicines with a high and possible risk of drug-induced liver injury; –, not applicable. OR and *p*-values for *p*<0.05 are shown in bold.

Таблица 3. Оценка шансов повышения активности аланиновой трансаминазы при исходном значении <2 верхней границы нормы в зависимости от применения потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных пациентов с COVID-19

Table 3. Estimation of the odds ratio for an increase in alanine transaminase levels from <2 times the upper limit of the normal range at baseline with the use of potentially hepatotoxic medicinal products in hospitalised patients with COVID-19

Фактор риска <i>Risk factor</i>	Повышение активности АЛТ ≥ 3 ВГН при исходной <2 ВГН <i>Elevated ALT levels ≥ 3 ULN with baseline ALT levels <2 ULN</i>						Повышение активности АЛТ ≥ 5 ВГН при исходной <2 ВГН <i>Elevated ALT levels ≥ 5 ULN with baseline ALT levels <2 ULN</i>							
	Количество пар.			ОШ <i>OR</i>	95% ДИ, нижняя граница <i>95% CI, lower limit</i>	95% ДИ, верхняя граница <i>95% CI, upper limit</i>	<i>p</i>	Количество пар.			ОШ <i>OR</i>	95% ДИ, нижняя граница <i>95% CI, lower limit</i>	95% ДИ, верхняя граница <i>95% CI, upper limit</i>	<i>p</i>
	подверженных (+, «случай») и не подверженных (-, «контроль») фактору риска <i>Number of pairs exposed (+, cases) and not exposed (-, controls) to the risk factor</i>							подверженных (+, «случай») и не подверженных (-, «контроль») фактору риска <i>Number of pairs exposed (+, cases) and not exposed (-, controls) to the risk factor</i>						
	+	-	+					+	-	+				
	≥ 3 ЛС ВР ЛПП / HR DILI <i>inducers</i>	90	76	41	33	1,854	1,268	2,710	0,001	34	26	20	13	1,300
≥ 4 ЛС ВР ЛПП / HR DILI <i>inducers</i>	20	66	36	118	1,833	1,221	2,752	0,003	9	27	10	47	2,700	0,005
≥ 5 ЛС ВР ЛПП / HR DILI <i>inducers</i>	1	28	13	198	2,116	1,116	4,158	0,019	1	12	5	75	-	0,146
≥ 3 ЛС ЛПП / all DILI <i>inducers</i>	129	55	42	14	1,310	0,876	1,957	0,187	44	20	21	8	0,952	0,876
≥ 4 ЛС ЛПП / all DILI <i>inducers</i>	53	77	44	66	1,750	1,208	2,535	0,003	21	43	14	29	3,071	5,614 <0,001
≥ 5 ЛС ЛПП / all DILI <i>inducers</i>	13	66	36	125	1,833	1,221	2,752	0,003	6	24	13	50	1,846	3,626 0,070
Фавипиравир/ <i>Favipiravir</i>	15	31	21	173	1,476	0,848	2,569	0,166	5	16	8	64	2,000	4,763 0,102
Ремдесивир/ <i>Remdesivir</i>	6	46	23	165	2,000	1,212	3,300	0,006	3	22	4	64	5,500	15,950 <0,001
Олоклизумаб/ <i>Olokizumab</i>	5	71	18	146	3,944	2,352	6,616	<0,001	2	29	5	57	5,800	14,984 <0,001
Левелимаб/ <i>Levilimab</i>	0	24	9	207	2,667	1,240	5,737	0,009	0	9	3	81	-	17,228 0,083
Парацетамол/ <i>Paracetamol</i>	43	58	53	86	1,094	0,754	1,588	0,635	17	18	22	36	0,818	1,525 0,527
Омепразол/ <i>Omeprazole</i>	228	7	4	1	-	0,445	8,152	0,366	88	3	1	1	-	157,5 0,317
Цефтриаксон/ <i>Ceftriaxone</i>	27	47	57	109	0,825	0,560	1,213	0,327	10	12	26	45	0,462	0,915 0,023
Цефоперазон+сульбактам / <i>Cefoperazone sulbactam</i>	3	18	31	188	0,581	0,325	1,038	0,063	0	8	13	72	0,615	1,485 0,275
Левифлоксацин/ <i>Levofloxacin</i>	2	12	24	202	0,500	0,250	1,000	0,046	1	3	10	79	-	1,165 0,052
Аторвастатин/ <i>Atorvastatin</i>	24	54	39	123	1,385	0,917	2,090	0,120	10	21	15	47	1,400	2,716 0,317

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ВГН — верхняя граница нормы; ЛС ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени; ЛС ЛПП — лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени; "–" — не применимо. Значения ОШ и *p* при *p*<0,05 выделены полужирным шрифтом.

Note. OR, odds ratio; CI, confidence interval; ULN, upper limit of the normal range; HR DILI *inducers*, medicines with a high risk of drug-induced liver injury; all DILI *inducers*, medicines with a high and possible risk of drug-induced liver injury; –, not applicable. OR and *p*-values for *p*<0.05 are shown in bold.

Таблица 4. Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи повышения активности аланиновой трансаминазы ≥ 5 верхних границ нормы и приема гепатотоксичных препаратов по шкале RUCAM**Table 4.** Summary assessment and classification of the causal relationship between elevated alanine transaminase levels ≥ 5 times the upper limit of the normal range and the use of hepatotoxic medicinal products according to the RUCAM scale

Параметры для гепатоцеллюлярного повреждения <i>Factors for hepatocellular injury</i>	Количество баллов <i>Score</i>	Количество пациентов <i>Number of patients</i>
1. Временной интервал между началом приема лекарственных средств и началом реакции 5–90 сут <i>1. Time to onset from the beginning of the medicinal product: 5–90 days</i>	+2	93
2. Изменение уровня аланиновой трансаминазы после прекращения приема лекарственных средств <i>2. Changes in alanine transaminase levels after cessation of the medicinal product</i> Снижение $\geq 50\%$ за 8 сут <i>Decrease $\geq 50\%$ within 8 days</i> Снижение $\geq 50\%$ за 30 сут <i>Decrease $\geq 50\%$ within 30 days</i>	+3 +2	13 1
3. Факторы риска: возраст ≥ 55 лет <i>3. Risk factors: age ≥ 55 years</i>	+1	76
4. Сопутствующий прием гепатотоксического лекарственного средства, совпадающий или близкий по времени к началу лекарственного повреждения печени <i>4. Concomitant use of a medicinal product known to be hepatotoxic with compatible or suggestive time to onset</i>	–2	93
5. Альтернативная причина высоко вероятна <i>5. A highly probable alternative cause</i>	–3	93
6. Предшествующая гепатотоксичность лекарственного средства: реакция маркирована в инструкции по применению <i>6. Previous hepatotoxicity of the medicinal product: the adverse drug reaction is labelled in the product characteristics</i>	+2	93
7. Реакция на непреднамеренное повторное воздействие: другие ситуации <i>7. Response to unintentional re-exposure: other situations</i>	0	93
Суммарный балл по шкале RUCAM <i>Total RUCAM score</i>		
3–5 баллов – возможно <i>3–5 points: causality is possible</i>	3	11
1–2 балла – маловероятно <i>1–2 points: causality is unlikely</i>	2 1	2 1
≤ 0 баллов – исключено <i>≤ 0 points: causality is excluded</i>	0 –1	65 14

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

в связи с чем суммарный балл понизился на 2 (табл. 4, пункт 4) и у всех пациентов альтернативная причина была высоко вероятна – минус 3 балла (табл. 4, пункт 5). В разделе шкалы RUCAM, посвященной альтернативной причине повреждения печени, отсутствует указание непосредственно на COVID-19, однако представлен большой диагностический алгоритм исключения патологий печени и отмечены такие состояния, как сепсис и гипотензия. В связи с наличием одновременного приема нескольких гепатотоксичных ЛС, наличия высокой вероят-

ности альтернативной причины повреждения печени (COVID-19) и отсутствия повторного применения ЛС и, соответственно, дополнительных баллов в зависимости от динамики активности АЛТ после повторного применения, максимальное количество баллов, соответствующее возможной вероятности ЛПП, было выявлено у 11 пациентов. Такой размер выборки недостаточен для исследования «случай–контроль» по методу подобранных пар¹¹. Среди пациентов с возможным по шкале RUCAM ЛПП 2 пациента получали фавипиравир, 3 пациента – ремде-

¹¹ <https://sampsizesourceforge.net/iface/s3.html>

сивир, 4 пациента получали парацетамол, 1 – тоцилизумаб, 3 – олокизумаб, 1 – левелимаб, 3 – цефтриаксон, 2 – цефоперазон сульбактам, 1 – левофлоксацин, 3 – аторвастатин и все пациенты – омепразол. Снижение активности АЛТ наблюдалось после отмены противовирусных препаратов, парацетамола и ГИБП.

Максимальная активность АЛТ 1178 ЕД/л наблюдалась у пациента 45 лет, у которого оценка вероятности ЛПП при приеме парацетамола по шкале RUCAM составила 1 балл (рис. 2). При поступлении у пациента на КТ наблюдалось поражение 28% легких. Сопутствующая патология – ожирение (индекс массы тела 32,1 кг/м²). Максимальная активность АСТ составила 530 ЕД/л, уровень общего билирубина максимально – 19,3 ммоль/л, СРБ 27,8 мг/мл. Пациент не нуждался в проведении оксигенотерапии и был выписан с улучшением на амбулаторное лечение. Среди 11 пациентов, набравших 3 бал-

ла по шкале RUCAM, максимальная активность АЛТ составила 377 ЕД/л у пациента, получавшего парацетамол и омепразол.

Ограничения исследования

Общим ограничением для всех анализов типа «случай–контроль» по сравнению с рандомизированными контролируемые испытаниями является более низкая степень достоверности результатов. Хотя выбор подходящей контрольной группы кажется эффективным, полностью исключить вероятность систематической ошибки отбора нельзя. Ретроспективный характер исследования также снижает достоверность наблюдений. Сложность проведения исследования заключалась также в ограничениях, связанных с частотой проведения лабораторных тестов и длительностью наблюдения за пациентами, ограниченной сроком пребывания в стационаре. Пациенты групп «контроль» меньше находились

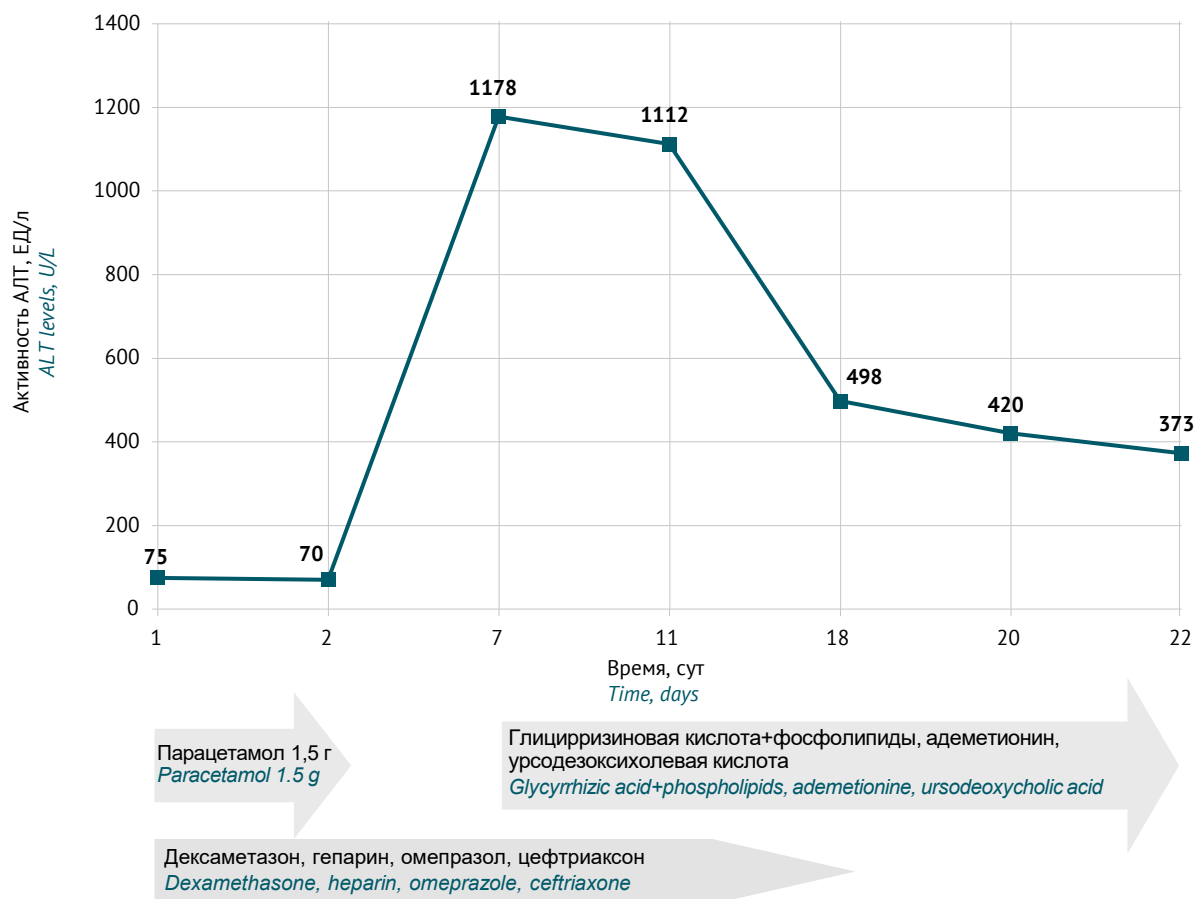


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 2. Динамика активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) у пациента 45 лет с COVID-19 (1 балл по шкале RUCAM для парацетамола)

Fig. 2. Time course of ALT levels in a 45-year-old COVID-19 patient (1 point on the RUCAM scale for paracetamol)

на стационарном лечении, кратность повторения анализов зависела от состояния пациентов и исходных параметров, в то время как повышение активности АЛТ при применении гепатотоксичных средств диагностируется от 5 до 90 сут от действия ЛС. Не у всех пациентов возможно было оценить динамику АЛТ после отмены гепатотоксичного ЛС. Размер выборки, достаточный для выполнения исследований «случай–контроль», зависит от долей «случай» и «контроль», которые были подвержены действию факторов риска. Низкая частота применения некоторых гепатотоксичных ЛС, например гидроксихлорохина или тоцилизумаба, так же как и очень высокая, например омега-3, требует большего размера выборки для получения достоверных результатов для этих ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема безопасности фармакотерапии у пациентов с COVID-19 связана с одновременным применением нескольких ЛС с потенциальной гепатотоксичностью, таких как противовирусные и антибактериальные ЛС, нестероидные противовоспалительные средства, ГИБП. В проведенном исследовании «случай–контроль» с исполь-

зованием метода подбора пар была выявлена статистически значимая связь между повышением активности АЛТ и применением нескольких гепатотоксичных ЛС у госпитализированных пациентов с COVID-19. Так, у пациентов с исходной активностью АЛТ <1 ВГН повышение активности АЛТ было ассоциировано с приемом 3 и более ЛС ВР ЛПП (ОШ=2,379, 95% ДИ 1,542–3,671, $p<0,001$ для АЛТ ≥ 2 ВГН и ОШ=2,589, 95% ДИ 1,479–4,530, $p<0,001$ для АЛТ ≥ 3 ВГН). Прием нового противовирусного препарата ремдесивира и двух ГИБП российского производства, олокизумаба и левилимаба, наиболее часто встречался у пациентов с повышением активности АЛТ >2 ВГН при исходной активности АЛТ <1 ВГН (ремдесивир ОШ 4,38 (2,98–6,42), $p<0,001$; олокизумаб ОШ 7,83 (3,35–18,32), $p<0,001$ и левилимаб 3,0 (1,19–7,56), $p=0,014$) и у пациентов с повышением активности АЛТ >3 ВГН при исходной <2 ВГН (ремдесивир ОШ 2,0 (1,21–3,30), $p=0,006$, олокизумаб ОШ 3,94 (2,35–6,62), $p<0,001$, левилимаб ОШ 2,67 (1,24–5,74), $p=0,009$). Необходимо проведение дальнейших исследований безопасности ЛС, применяемых для лечения COVID-19, и разработка мер по раннему выявлению и профилактике лекарственных поражений печени.

Литература / References

- Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: A systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14:10. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0553-2>
- De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):71–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x>
- Valenti L, Pelusi S, Bianco C, Ceriotti F, Berzuini A, Iogna Prat L, et al. Definition of healthy ranges for alanine aminotransferase levels: A 2021 update. *Hepatol Commun.* 2021;5(11):1824–32. <https://doi.org/10.1002/hep4.1794>
- Schmilovitz-Weiss H, Gingold-Belfer R, Boltin D, Beloosesky Y, Meyerovitch J, Tor R, et al. Risk of mortality and level of serum alanine aminotransferase among community-dwelling elderly in Israel. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(12):1428–33. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001225>
- Jensen MD, Lauritzen T, Vilstrup H, Jepsen P. Alanine aminotransferase and 20-year risk of major chronic diseases and death in a healthy cohort aged 30 to 49 years. *Clin Epidemiol.* 2020;12:345–51. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S241292>
- Danan G, Teschke R. Drug-induced liver injury: Why is the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) still used 25 years after its launch? *Drug Saf.* 2018;41:735–43. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0654-2>
- Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):14. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>
- Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Review article: Drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease – a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(9):892–913. <https://doi.org/10.1111/apt.14952>
- Treem WR, Palmer M, Lonjon-Domanec I, Seekins D, Dimick-Santos L, Avigan MI, et al. Consensus guidelines: Best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury during clinical trials in adults with chronic viral hepatitis and adults with cirrhosis secondary to hepatitis B, C and nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Saf.* 2021;44(2):133–65. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01014-2>
- Жарова МЕ, Иваников ИО, Григорьева ЮВ, Никонов ЕЛ. Поражение печени у пациентов с COVID-19: клинико-патогенетические особенности и факторы риска. *Доказательная гастроэнтерология.* 2023;12(3):51–62.
- Zharova ME, Ivanikov IO, Grigorieva YuV, Nikonov EL. Liver injury in COVID-19: Clinical features and risk factors. *Russian Journal of Evidencebased Gastroenterology/* 2023;12(3):51–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231203151>
- Петров ВИ, Пономарева АВ, Ивахненко ИВ, Развалова ОВ, Мешрки БА, Стаценко ВИ. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2020;17(4):9–15.
- Petrov VI, Ponomareva AV, Ivakhnenko IV, Razvalyaeva OV, Meshrqi BA, Statsenko VI. Etiopathogenetic aspects of liver injury in patients with COVID-19. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2020;17(4):9–15 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4\(76\)-9-15](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-4(76)-9-15)
- Papagiouanni I, Kotoulas SC, Pataka A, Spyrtatos DG, Porpodis K, Boutou AK, et al. COVID-19 and liver injury: an ongoing challenge. *World J Gastroenterol.* 2023;29(2):257–71. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i2.257>
- Li P, Liu Y, Cheng Z, Yu X, Li Y. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomed Pharmacother.* 2022;154:113568. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113568>
- Teschke R, Méndez-Sánchez N, Eickhoff A. Liver injury in COVID-19 patients with drugs as causatives: A systematic review of 996 DILI cases published 2020/2021 based on RUCAM as causality

- assessment method. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4828. <https://doi.org/10.3390/ijms23094828>
15. Muhović D, Bojović J, Bulatović A, Vukčević B, Ratković M, Lazović R, et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int.* 2020;40(8):1901–5. <https://doi.org/10.1111/liv.14516>
 16. Петров ВИ, Рязанова АЮ, Привальцева НС, Некрасов ДА. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Фармация и фармакология.* 2022;10(3):267–77.
 - Petrov VI, Ryazanova AY, Privaltseva NS, Nekrasov DA. Polypharmacy in management of in-patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(3):267–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277>
 17. Гржибовский АМ, Иванов СВ, Горбатова МА. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении. *Наука и здравоохранение.* 2015;(4):5–17.
 - Grijbovski AM, Ivanov SV, Gorbato MA. Case-control studies in healthcare. *Science & Healthcare.* 2015;(4):5–17 (In Russ.). EDN: [VCFVUZ](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277)

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-tabl1>

Additional information. Table 1 is posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-1-tabl1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.И. Петров – дизайн исследования, редактирование и утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.Ю. Рязанова и Н.С. Токарева – сбор и обработка данных медицинских карт, написание текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Vladimir I. Petrov* designed the study, edited the manuscript, and approved the final version for publication. *Anastasia Yu. Ryazanova* and *Natalia S. Tokareva* collected and processed data from medical records and drafted the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской декларации 2013 г. Проведение исследования было одобрено на заседании локального комитета по этике ВолгГМУ (протокол № 2021/085 от 24.12.2021).

Ethics approval. The study was conducted in accordance with the ethical principles for medical research involving human subjects described in the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local ethics committee at the Volgograd State Medical University (Approval No. 2021/085 of 24 December 2021).

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Петров Владимир Иванович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

Рязанова Анастасия Юрьевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

Токарева Наталья Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>

Vladimir I. Petrov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>

Anastasia Yu. Ryazanova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4778-5015>

Natalia S. Tokareva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-6228>

Поступила 28.08.2024

После доработки 26.10.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Online first 26.02.2025

Received 28 August 2024

Revised 26 October 2024

Accepted 6 December 2024

Online first 26 February 2025