



Лекарственное повреждение печени и вероятность гепатоцеллюлярного рака на фоне химиотерапии колоректального рака (метаанализ)

Т.Н. Гарманова*, Д.Р. Маркарьян, Е.А. Казаченко, Г.В. Тишкин, Р.В. Ищенко

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Опухолевые заболевания — одна из ведущих причин смерти в мире. Неоадъювантная и адъювантная химиотерапии потенциально могут вести к лекарственному поражению печени и карциноме. По данным обзора литературы и метаанализа, средняя взвешенная частота лекарственных повреждений печени для всех препаратов среди пациентов, получающих неоадъювантную химиотерапию по поводу колоректального рака с метастазами в печень, равна 63,2 %. Средняя взвешенная частота тяжелых поражений печени равна 37,2 %. Однако нами не было обнаружено клинических сообщений о формировании карциномы печени вследствие проведения химиотерапии. В настоящее время мы можем сказать, что, несмотря на теоретическую возможность, прием химиотерапии при колоректальном раке не сопровождается развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, химиотерапия, оксалиплатин, иринотекан, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, метаанализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гарманова Т.Н., Маркарьян Д.Р., Казаченко Е.А., Тишкин Г.В., Ищенко Р.В. Лекарственное повреждение печени и вероятность гепатоцеллюлярного рака на фоне химиотерапии колоректального рака (метаанализ). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(3):94–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-94-103>

Drug-Induced Liver Injury and the Likelihood of Hepatocellular Carcinoma During Chemotherapy for Colorectal Cancer (Meta-Analysis)

Tatyana N. Garmanova*, Daniil R. Markaryan, Ekaterina A. Kazachenko, German V. Tishkin, Roman V. Ishchenko
M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Tumor diseases are one of the leading causes of death worldwide. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy can potentially lead to drug-induced liver injury and carcinoma. According to the literature review and meta-analysis, the mean weighted incidence of drug-induced liver injuries for all drugs among patients receiving neoadjuvant chemotherapy for colorectal cancer with liver metastases is 63.2 %. The mean weighted incidence of severe liver injury is 37.2 %. However, we have not found clinical reports of liver carcinoma formation due to chemotherapy. At present, we can say that, despite the theoretical possibility, chemotherapy for colorectal cancer is not accompanied by the development of hepatocellular carcinoma.

Keywords: drug-induced liver injury, chemotherapy, oxaliplatin, irinotecan, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma, meta-analysis

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

For citation: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Kazachenko E.A., Tishkin G.V., Ishchenko R.V. Drug-Induced Liver Injury and the Likelihood of Hepatocellular Carcinoma During Chemotherapy for Colorectal Cancer (Meta-Analysis). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(3):94–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-3-94-103>

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. опухолевые заболевания являлись одной из ведущих причин смерти в более чем 100 странах [1]. По данным литературы, в 2020 г.

только в Европе было зафиксировано 4,1 млн новых случаев злокачественных заболеваний и около 1,9 млн случаев смерти от них [1]. Бремя заболеваемости и смертности от рака быстро растет во всем

мире; это отражает как общий рост и старение населения, так и изменения в распространенности и распределении основных факторов риска рака, некоторые из которых связаны с социально-экономическим развитием [1]. По прогнозам, в 2040 г. в мире ожидается до 28,4 млн новых случаев злокачественных заболеваний, что на 47 % больше, чем в 2020 г. [1]. В этих условиях распространенность такого метода лечения, как химиотерапия, также увеличится.

Одной из побочных реакций химиотерапии являются лекарственные поражения печени [2–4], которые могут значительно ухудшать качество жизни пациентов, а также, предположительно, приводить к образованию вторичных опухолей. Например, имеются данные о повреждении печени такими химиотерапевтическими агентами, как оксалиплатин, иринотекан и 5-фторурацил, однако качественных обзоров литературы и других исследований по этому вопросу нет. В настоящее время также отсутствуют публикации, описывающие случаи образования опухолей печени на фоне лекарственного повреждения химиотерапевтическими препаратами. Достоверных данных об их канцерогенной активности в литературе немного. Таким образом, точные данные о распространенности поражений печени на фоне химиотерапии отсутствуют, однако в литературе приводятся отдельные случаи поражения печени. Также остается нерешенным вопрос о возникновении вторичных опухолей при лекарственном поражении печени.

Цель данной работы: выявить и обосновать возможные причины и механизмы индукции канцерогенеза в печени и проанализировать частоту поражений печени на фоне проведения химиотерапии.

Материалы и методы

Для выявления возможных причин и механизмов индукции канцерогенеза в печени нами был выполнен обзор литературы по данной теме. Для установления частоты лекарственных поражений печени (ЛПП) на фоне химиотерапии выполнен метаанализ литературы. В первую очередь внимание было направлено на оксалиплатин (схема химиотерапии Folfox6 и модификации) и иринотекан (схема химиотерапии Folfiri и модификации), для которых имеются данные о поражении печени.

Под повреждениями тканей печени понимались следующие патогистологические характеристики:

- признаки хронического воспаления печени (портальное воспаление, воспаление без некроза, частичный некроз, очаговый некроз или ацидофилия, умеренный частичный некроз, тяжелые очаговые повреждения клеток, тяжелый частичный некроз) [5];

- признаки изменения печеночной балки: фиброз (увеличенные фиброзные портальные тракты, перипортальные или портально-портальные перегородки без поврежденной архитектуры дольки,

фиброз с архитектурными искажениями, но без явного цирроза печени) [5];

- признаки изменения печеночной балки: мелкоузловой, крупноузловой, смешанный, неполный септальный цирроз печени;

- признаки изменения печеночной балки: очаги дисплазии;

- признаки повреждения синусоидов печени (синдром синусоидальной обструкции, ССО);

- капилляризация неопухолевой паренхимы печени и синусоидальная капилляризация [6].

Метаанализ выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA [7]. Поскольку подобных обзоров ранее не проводилось, выполнен полноценный поиск соответствующих публикаций без ограничений по давности публикации в таких электронных базах данных, как MEDLINE, PubMed, Google Scholar и Кокрановский регистр контролируемых испытаний. Полный текст поискового запроса в PubMed на английском языке: ((“liver”[Mesh Terms] OR liver[Text Word]) AND damage[All Fields]) AND (drugs OR drug-induced OR medicament) AND (damage OR injury) AND ((“Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion”[Mesh]) OR chemotherapy[Text Word]). Полный текст поискового запроса в Кокрановском регистре контролируемых испытаний на английском языке: liver AND damage AND (drugs OR drug-induced OR medicament) AND (damage OR injury) AND Chemotherapy And Cancer.

Кроме того, поиск публикации выполнен в базе данных «Elibrary» на русском языке по ключевым словам «печень», «лекарственное повреждение», «химиотерапия», «рак». В российских базах данных информация по исследуемой теме отсутствовала.

Из исследований извлекались следующие данные: авторы, год публикации; время проведения исследования, страна, дизайн исследования, качество исследования; тип онкологического заболевания, протокол проведения химиотерапии или препараты; общее число больных, число больных с ЛПП, тип повреждения печени, количество больных с тяжелыми формами ЛПП (ССО высокой степени (ССО 2/3), перисинусоидальная дилатация высокой степени (3-я степень — полное поражение долей или центрилобулярное поражение, распространяющееся на соседние дольки), значительная нейтрофильная инфильтрация, нодулярная трансформация, гепатоцеллюлярный некроз, перисинусоидальный фиброз, фиброз паренхимы печени F2–F4, тяжелый стеатоз (поражено > 50 % гепатоцитов)); количество больных с тем или иным гистологическим типом тяжелого ЛПП для каждого препарата.

Критериями включения являлись проведение количественного анализа пациентов с ЛПП, указание на схему проведения химиотерапии или используемый препарат, описание гистологической характеристики повреждения печени.

К критериям исключения относились дублирование данных между статьями и отсутствие

указания методологии исследования; отсутствие указания на протокол химиотерапии или используемый препарат; отсутствие количественных данных; исследования, включающие детей; клинические исследования ЛПП на фоне химиотерапии у пациентов, имеющих хронические заболевания печени; описание клинических случаев.

В связи с наличием в публикациях только дихотомических данных (есть ЛПП — нет ЛПП) суммарное значение дихотомических данных описано в виде отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Так как факторы, воздействующие на эти показатели числа ЛПП, идентичны или схожи во всех индивидуальных исследованиях, мы предположили, что показатели сравнения частоты возникновения исходов также схожи (фиксированы) во всех исследованиях, в качестве статистической модели нами была выбрана модель фиксированных эффектов (Fixed effect model).

Статистическую гетерогенность среди исследований оценивали с помощью χ^2 теста. Статистически значимой гетерогенность считали при $p < 0,1$ и $I^2 > 50\%$. Смещения в исследованиях оценивали графически с помощью воронкообразного графика для каждого расчета метаанализа. Для более точного определения частоты повреждения рассчитывали среднее арифметическое взвешенное. Статистический анализ выполнен с помощью программы Comprehensive meta-analysis (CMA) V3 [8].

Качество нерандомизированных исследований оценивалось согласно шкале Newcastle-Ottawa (NOS) [9, 10]. Рейтинг качества определили для каждого исследования. При наличии уровня

7 из 9 звезд исследование считается высококачественным. Сводная информация по каждому включенному исследованию фиксировалась в таблицы данных.

Используя вышеупомянутую технологию поиска, найдено 533 публикации. Из них — 441 в MEDLINE, 92 в Кокрановском регистре контролируемых испытаний. Соответственно критериям включения и исключения в анализ вошли 8 публикаций: 1 — из MEDLINE, 0 публикаций — из Кокрановского регистра контролируемых испытаний, а также 7 публикаций, найденных в системе Google Scholar (рис.).

Три исследования относились к проспективному дизайну, пять — к ретроспективному. Работы опубликованы с 2006 по 2013 г. В работах анализируются случаи с 1998 г. по декабрь 2011 г. Во всех статьях изучается гепатотоксичность препаратов, применяемых для лечения колоректального рака с метастазами в печень. Проанализировано 1959 больных, из которых 1162 получали химиотерапию [6, 11–19]. Из них: 864 пациента получали терапию на основе оксалиплатина, 170 — на основе иринотекана, 44 — на основе оксалиплатина и иринотекана, 60 — на основе оксалиплатина с бевацизумабом, 24 получали иные схемы. 626 пациентов не получали химиотерапию. При этом как минимум 745 пациентов имеют поражения печени, связанные с химиотерапией, той или иной степени выраженности (число приблизительное в связи с отсутствием в работе D. Tamandl et al. четких указаний на количество пациентов ЛПП [19]). 171 пациент, получающий химиотерапию,



Рисунок. Диаграмма поиска и отбора статей
Figure. Article search and selection diagram

исключен из исследования L. Viganò et al. в связи с небольшой продолжительностью лечения, неполными данными о методике химиотерапии, отсутствием гистологической верификации, операционной летальностью [16].

Все графические изображения и таблицы с результатами метаанализов доступны в Приложении.

Лекарственные поражения печени

Медикаментозные, или лекарственные, поражения печени — это повреждения печени, вызванные приемом лекарственного препарата, пищевой добавки, психоактивных и наркотических веществ [20–22]. В среднем они развиваются в течение 5–90 дней с момента начала приема лекарственного средства [20]. В настоящий момент известно более 1000 агентов, приводящих к ЛПП [20]. К препаратам, наиболее часто вызывающим летальный исход вследствие ЛПП, относятся анальгетики (парацетамол, диклофенак), средства для лечения ВИЧ-инфекции (ламивудин), противосудорожные препараты (вальпроевая кислота), антидиабетические препараты (троглитазон), антибиотики (амоксиклав/клавуланат), противоопухолевые препараты [2, 21, 23], а также некоторые препараты моноклональных антител (инфликсимаб), ингибиторы иммунных контрольных точек [24]. Клиническая картина заболевания многообразна: от транзиторного повышения активности печеночных ферментов до молниеносной печеночной недостаточности, приводящей к смерти [23].

Факторами, связанными с высоким риском ЛПП, являются: пожилой возраст, женский пол, генетическая предрасположенность; дозировка препарата, превышающая рекомендованную; иные реакции на лекарства; одновременный прием нескольких лекарственных препаратов, имеющих гепатотоксическое действие; чрезмерное употребление алкоголя; заболевания печени и другие фоновые заболевания [24].

В настоящее время выделяют два типа неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства. К первому типу реакций (тип А) относят дозозависимые, предсказуемые реакции, возникающие в результате прямого повреждающего действия поступившего вещества и характеризующиеся отчетливой зависимостью от дозы и времени его экспозиции [20]. Препараты, вызывающие реакции типа А, токсичны при пороговой дозе (например, парацетамол в суточной дозировке более 10 г) [20].

Большинство случаев ЛПП относят ко второму, дозозависимому, типу реакций (тип В) [20]. Такие реакции развиваются по механизму идиосинкразии в результате врожденных дефектов биохимических и ферментных систем организма (метаболическая идиосинкразия) или по механизму гиперчувствительности (иммунологическая идиосинкразия) [20, 25].

Основной причиной, объясняющей предрасположенность печени к побочным реакциям

на лекарства, вероятно, является ее центральная роль в биотрансформации (метаболизме) ксенобиотиков, поступающих в желудочно-кишечный тракт [26].

После поглощения гепатоцитами лекарство метаболизируется в ходе ферментативных реакций фазы I и фазы II [26]. Первый этап метаболизма лекарств (реакции фазы I) опосредуется ферментами печеночной системы цитохрома р450. Промежуточные биоактивные продукты, образующиеся на этом этапе, могут повреждать клеточные органеллы (например, митохондрии), что приводит к дисфункции гепатоцитов и гибели клеток [26, 27]. В связи с митохондриальной дисфункцией гепатоциты подвергаются не апоптозу, а некрозу, что может усилить воспаление печени [28, 29].

Потенциально токсичные промежуточные продукты инактивируются в последующих реакциях фазы II [27]. Истощение или дефицит соединений, ответственных за реакции конъюгации фазы II, может привести к накоплению токсичных метаболитов [27]. Так обстоит дело с пациентами, злоупотребляющими алкоголем и принимающими парацетамол (дозозависимые реакции, реакции типа А) [27]. Ковалентное связывание реактивных метаболитов с клеточными белками может приводить к образованию иммуногенных гаптенных, которые могут вызвать последующий иммунный ответ [26].

Описанные выше реакции характерны для прямой, дозозависимой гепатотоксичности. Механизм непрямых, идиосинкразических гепатотоксических эффектов является предметом активных исследований в последние годы. В частности, генетический полиморфизм может способствовать дисфункции соответствующих ферментов и транспортных белков, а также повышать восприимчивость организма к ЛПП и способствовать дозозависимым реакциям [22].

В 1993 г. CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) была предложена классификация ЛПП, основанная на оценке активности биохимических показателей крови. Согласно этой классификации (с обновлениями согласно Консенсусу от 2011 г.), выделяют три типа ЛПП: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное [30].

Гепатоцеллюлярное ЛПП характеризуется повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением АЛТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) ≥ 5 . Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с двумя другими формами [20]. Клинические проявления и биохимические показатели напоминают таковые при вирусном гепатите [20, 31]. Гистологически гепатоцеллюлярное ЛПП включает некроз, стеатоз печени или их комбинацию.

Для холестатического ЛПП типично повышение активности ЩФ $> 2N$ или соотношение АЛТ/ЩФ

≤ 2 [20]. Холестатическое поражение по своей клинической картине напоминает внепеченочную механическую желтуху [31, 32]. Гистологически данная форма ЛПП представлена в виде гепатоканаликулярного (холангиолитического) холестаза или мягкого холестаза [27, 31].

Для смешанного типа ЛПП свойственно повышение активности АЛТ $> 2N$ и соотношение $2 < \text{АЛТ}/\text{ЩФ} < 5$ [20]. Гистологически для смешанного типа характерен холестаз с сопутствующим поражением паренхимы печени [27].

Диагноз ЛПП до сих пор остается в основном диагнозом исключения. Он основывается на установлении временной связи приема лекарств и поражения печени (после начала приема препарата), а также на исключении других специфических причин поражения печени [20, 25]. Симптомы, как правило, неспецифичны и включают лихорадку, тошноту, рвоту, желтуху, потемнение мочи, боль и тяжесть в правом подреберье [20]. Клинические особенности иммуноопосредованного ЛПП наблюдаются у четверти пациентов и включают лихорадку, кожную сыпь, периорбитальный отек лица, лимфаденопатию, эозинофилию, лимфоцитоз и артралгию [26]. Измерение активности ферментов печени имеет достаточно низкую специфичность и чувствительность для диагностики ЛПП [25, 30, 33, 34].

Гистологическая картина ЛПП

Наиболее распространенной гистологической картиной ЛПП является острый гепатит с холестазом или без него [20]. Признаками острого гепатоцеллюлярного повреждения являются портальное и паренхиматозное воспаление, гепатоцеллюлярное повреждение и/или некроз [20]. По определению, в случае острого ЛПП фиброз отсутствует. Часто встречаются регенеративные признаки, такие как двуядерные гепатоциты и толстые клеточные пластинки [20]. В синусоидах часто присутствуют увеличенные клетки Купфера. Термин «холестатический гепатит» применяют, когда эти изменения сопровождаются холестазом [20]. Острое гепатоцеллюлярное повреждение может привести к некрозу, поражающему одиночные гепатоциты (пятнистый некроз) или группы гепатоцитов (сливной некроз) [20]. В некоторых случаях сливной некроз может быть зональным и может помочь в диагностике [20]. При обширном сливном некрозе может возникнуть острая печеночная недостаточность [20]. При выполнении биопсии на поздних стадиях заболевания выявление многочисленных макрофагов в синусоидах является полезным ключом к диагностике разрешающегося гепатита [35].

В случае развития хронического гепатита гистологические особенности неотличимы от хронического вирусного гепатита, возможно прогрессирование фиброза и даже цирроза печени [35]. Признаки острого гепатита в этом случае могут

проявляться в различной степени [35]. К препаратам, связанным с этой картиной, относятся, в частности, химиотерапевтические средства, такие как 5-фторурацил, тегафур и тамоксифен [35].

Гистологическая картина ЛПП на фоне применения химиотерапевтических препаратов

По данным литературы, при применении отдельных химиотерапевтических средств, в частности таксанов или препаратов платины, ЛПП развиваются примерно в 50 % случаев [36]. В исследовании 2012 г. у пациентов, проходящих химиотерапию по поводу колоректальных метастазов в печень, ССО возник в 39,8 % случаев [6].

Химиотерапевтические агенты могут привести к гепатоцеллюлярному повреждению, холестазу или повреждению смешанного типа, а также к повреждению синусоидов печени различного характера вплоть до ССО [37, 38]. Синдром синусоидальной обструкции связан с тяжелым застоем и потенциально фатальным некрозом центрилобулярных гепатоцитов [37, 38]. В частности, у пациентов, прошедших курс неоадьювантной терапии по поводу колоректального рака, были описаны специфические синусоидальные изменения, включающие застойную синусоидальную дилатацию, преобладающую в центрилобулярной области — у 30–65 % пациентов, перисинусоидальный фиброз — у 35–40 % пациентов, центрилобулярный фиброз — у 30 % пациентов, а также атрофию клеточной пластинки печени [39]. Подобные поражения не были обнаружены у пациентов контрольной группы, перенесших резекцию без предоперационной химиотерапии [39].

Схемы химиолучевой терапии, включающие бусульфан, цитарабин, циклофосфамид, кармустин, митомицин, 6-меркаптопурин, азатиоприн, дакарбазин и высокие дозы радиации, ассоциированы с более высокой частотой ССО [40, 41]. Частота ССО также выше у пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина или иринотекана в сочетании с 5-фторурацилом в качестве адьювантной терапии перед резекцией метастазов колоректального рака в печень [40]. При этом гистологическая картина ткани печени включает стеатоз, центрилобулярный некроз и узловую регенеративную гиперплазию [40]. Синусоидальные изменения могут нормализоваться после прекращения химиотерапии, и, таким образом, у пациентов с диагностированным ЛПП или с подозрением на синусоидальное повреждение может быть рассмотрена отсрочка хирургического вмешательства [40].

Канцерогенез карциномы печени

Предпосылками развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) считаются цирроз и хронические заболевания печени (70–90 % всех случаев) [42, 43]. По эпидемиологическим данным видно,

что гепатоканцерогенез тесно связан с хроническим повреждением печени [43]. Одним из возможных объяснений этой тесной корреляции является то, что развитие опухолей печени требует наличия делящихся клеток, что приводит к поэтапному приобретению генетических повреждений, необходимых для клеточной трансформации [43, 44]. Генетические изменения включают в себя активацию онкогенов, нестабильность генома в результате дефектов репарации ДНК, нарушение расхождения хромосом, повышение экспрессии факторов роста и ангиогенеза, активацию теломеразы и другие [45]. Наряду с этим определенное влияние оказывает индивидуальный генотип ферментов, метаболизующих ксенобиотики [45].

Другим ключевым звеном генетических изменений, лежащих в основе формирования ГЦК, является активное воспаление с оксидативным повреждением [45]. При этом в генезе ГЦК важна не только степень фиброза, развившегося вследствие длительного воспаления, но и выраженность воспаления [45]. Исходно формируются очаги слабо выраженной дисплазии, постепенно трансформирующиеся в дисплазию высокой степени, 30 % которых на протяжении 5 лет эволюционируют в ГЦК [45]. Фактически каждый больной с хроническим заболеванием печени имеет повышенный риск возникновения ГЦК, который зависит от этиологии, продолжительности болезни и ее активности [45].

Возможность гепатоканцерогенеза вследствие проведения химиотерапии

В экспериментах на мышах с дефицитом в гепатоцитах TGF- β -активируемой киназы 1 (TAK1) было продемонстрировано, что вследствие дефицита гена у мыши в возрасте 1 месяца наблюдалась спонтанная гибель гепатоцитов, компенсаторная пролиферация, инфильтрация воспалительных клеток и перисинусоидальный фиброз [46]. У более зрелых мышей развились множественные опухолевые узелки, характеризующиеся повышенной экспрессией генов печени плода, включая α -фетопротейн [46]. Таким образом, и хроническое воспаление печеночной ткани, потенциально ведущее к фиброзу и циррозу печени, и повреждения синусоидов печени потенциально могут быть индукторами гепатоканцерогенеза [46].

Метаанализ частоты ЛПП при применении химиотерапии

Из 1162 пациентов, получающих химиотерапию, 745 человек имели те или иные ЛПП (64,9 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота ЛПП для всех препаратов среди пациентов, получающих химиотерапию, равна 63,2 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,0000$). Выполнить метаанализ значимости проведения химиотерапии для формирования указанных

в исследованиях поражений печени не представляется возможным в связи с тем, что в большинстве исследований отсутствуют контрольные группы пациентов, не принимавших химиотерапию.

Метаанализ частоты тяжелых ЛПП при проведении химиотерапии и значимости приема химиотерапии для формирования тяжелых поражений печени

К тяжелым ЛПП мы отнесли ССО высокой степени (ССО 2/3), перисинусоидальную дилатацию высокой степени (3-я степень — полное поражение долей или центрилобулярное поражение, распространяющееся на соседние доли), значительную нейтрофильную инфильтрацию, нодулярную трансформацию, гепатоцеллюлярный некроз, перисинусоидальный фиброз, фиброз паренхимы печени F2–F4, тяжелый стеатоз (поражено > 50 % гепатоцитов).

Из 1162 пациентов, принимающих химиотерапию, тяжелые ЛПП развились у 310 (26,7 %). Информация о тяжелых ЛПП имеются в 6 публикациях из 8, численность составляет 310/921 (33,6 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота тяжелых ЛПП для всех препаратов среди пациентов, получающих химиотерапию, равна 37,2 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,0000$).

В то же время информация о пациентах с тяжелыми поражениями печени, не принимавших химиотерапию, имеется в 4 из 6 этих публикаций. Случаев тяжелых ЛПП на фоне химиотерапии — 260/772 (33,6 %), случаев тяжелых поражений печени без факта приема химиотерапии — 20/573 (3,5 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии для формирования тяжелых ЛПП. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,0000$).

Метаанализ частоты ССО 2/3 вследствие приема оксалиплатина и значимости приема оксалиплатина для формирования ССО 2/3

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, ССО 2/3 встречается в 258 (30,2 %) случаях из 854. Информация имеется в 4 публикациях. По данным указанных публикаций, среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, ССО 2/3 встречается у 258/585 (44,1 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота ССО 2/3 среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, равна 45,7 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,047$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих ССО 2/3, имеется в 2 из 4 этих публикаций. Случаев ССО 2/3 на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина по данным указанных

публикаций — 208/476 (47,7 %), случаев ССО 2/3 без факта приема химиотерапии — 0/508 (0 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования ССО 2/3.

Метаанализ частоты встречаемости перисинусоидальной дилатации высокой степени вследствие приема оксалиплатина и значимость приема оксалиплатина для формирования перисинусоидальной дилатации

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, перисинусоидальная дилатация высокой (3-й) степени встречается в 120 (14,0 %) случаях из 854. Информация имеется в трех публикациях. По данным указанных публикаций, дилатация высокой (3-й) степени встречается в 120/403 (29,8 %) случаях. По данным анализа, средняя взвешенная частота встречаемости перисинусоидальной дилатации высокой степени среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, равна 31,0 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,047$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих перисинусоидальную дилатацию высокой степени, имеется в 3 из 4 этих публикаций. По данным указанных публикаций, случаев перисинусоидальной дилатации высокой степени на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина — 120/403 (29,8 %), случаев тяжелых поражений печени без факта приема химиотерапии — 3/168 (1,8 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования перисинусоидальной дилатации высокой степени. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,000$).

Метаанализ частоты перисинусоидального фиброза вследствие приема оксалиплатина и значимость приема оксалиплатина для формирования перисинусоидального фиброза

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, перисинусоидальный фиброз встречается у 38/854 (4,4 %). Информация имеется в трех публикациях. Среди пациентов, описанных в данных публикациях, перисинусоидальный фиброз встречается у 38/463 (8,2 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота встречаемости перисинусоидального фиброза среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, равна 10,0 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,000$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих перисинусоидальный фиброз, имеется

в 2 из 4 публикаций. Случаев перисинусоидального фиброза на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина — 33/356 (9,2 %), случаев перисинусоидального фиброза без факта приема химиотерапии — 0/146 (0,0 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования перисинусоидального фиброза ($p = 0,006$).

Метаанализ частоты фиброза паренхимы (F2–F4) вследствие приема оксалиплатина и значимость приема оксалиплатина для формирования фиброза паренхимы

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, фиброз паренхимы (F2–F4) встречается в 37 (4,3 %) случаях из 854. Информация имеется в двух публикациях. Среди пациентов, описанных в данных публикациях, фиброз паренхимы (F2–F4) встречается у 37/129 (28,7 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота встречаемости фиброза паренхимы (F2–F4) среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, для формирования фиброза паренхимы равна 29,6 % ($p = 0,000$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих фиброз паренхимы (F2–F4), имеется в обеих публикациях. Случаев перисинусоидального фиброза на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина — 37/129 (28,7 %), случаев фиброза паренхимы (F2–F4) без факта приема химиотерапии — 7/146 (4,8 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования перисинусоидального фиброза. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что не имеется значимых смещений ($p = 0,135$).

Метаанализ частоты встречаемости тяжелого стеатоза печени вследствие приема оксалиплатина и значимость приема оксалиплатина для формирования стеатоза

Среди пациентов, принимающих химиотерапию на основе оксалиплатина, тяжелый стеатоз печени (повреждение более 50 % гепатоцитов) встречается в 28 (3,2 %) случаях из 854. Информация имеется в трех публикациях. Среди пациентов, описанных в данных публикациях, тяжелый стеатоз печени встречается у 28/389 (7,2 %). По данным анализа, средняя взвешенная частота встречаемости тяжелого стеатоза печени среди пациентов, получающих химиотерапию на основе оксалиплатина, равна 8,7 %. При оценке однородности групп в публикациях выявлено, что имеются значимые смещения ($p = 0,000$).

В то же время информация о пациентах, не принимавших химиотерапию на основе оксалиплатина и имеющих тяжелый стеатоз, имеется во всех трех публикациях. Случаев тяжелого стеатоза на фоне химиотерапии на основе оксалиплатина — 28/389

(3,2 %), случаев тяжелого стеатоза без факта приема химиотерапии — 6/178 (3,4 %). Выполнен анализ значимости фактора приема химиотерапии на основе оксалиплатина для формирования перисинусоидального фиброза.

Обсуждение

По данным выполненного нами обзора литературы такие признаки изменения печеночной ткани, как фиброз и повреждение сосудов, могут стать предикторами канцерогенеза и привести к формированию первичных опухолей печени [47].

Также нами проведен метаанализ распространенности лекарственного повреждения печени и влияния приема химиотерапевтического препарата оксалиплатина на развитие патологии печени. Средняя взвешенная частота ЛПП для всех препаратов среди пациентов, получающих неоадьювантную химиотерапию по поводу колоректального рака с метастазами в печень, составила 63,2 %.

После приема химиотерапевтических препаратов (оксалиплатина, иринотекана и др.) у пациентов могут отмечаться следующие тяжелые ЛПП: синдром синусоидальной обструкции высокой степени (ССО 2/3), перисинусоидальная дилатация высокой степени, значительная нейтрофильная инфильтрация, нодулярная трансформация, гепатоцеллюлярный некроз, перисинусоидальный фиброз, фиброз паренхимы печени F2–F4, тяжелый

стеатоз. Средняя взвешенная частота тяжелых ЛПП для всех препаратов среди пациентов, получающих химиотерапию, составила 37,2 %.

По данным метаанализа, прием химиотерапии на основе оксалиплатина при колоректальном раке с метастазами в печень достоверно связан с развитием ССО 2/3, перисинусоидальной дилатации 3-й степени, перисинусоидального фиброза, фиброза паренхимы (F2–F4), тяжелого стеатоза.

По результатам исследования прием химиотерапии на основе оксалиплатина приводит к формированию ССО 2/3 в 45,7 % случаев, перисинусоидальной дилатации 3-й степени — в 31,0 % случаев, фиброза паренхимы (F2–F4) — в 29,6 % случаев, перисинусоидального фиброза — в 10,0 % случаев, тяжелого стеатоза — в 8,7 % случаев.

Ограничения исследования

Таким образом, выявление рака печени при проведении химиотерапии теоретически возможно. Вместе с тем не была обнаружена информация, подтверждающая этот тезис, т.е. не удалось получить клинических данных о формировании первичной аденокарциномы печени вследствие проведения химиотерапии, в частности — на основе оксалиплатина. Подтверждение указанного предположения возможно только при публикации сообщения о клинических случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, перенесших химиотерапию по поводу колоректального рака с метастазами.

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Björnsson E.S., Stephens C., Atallah E., Robles-Diaz M., Alvarez-Alvarez I., Gerbes A., et al. A new framework for advancing in drug-induced liver injury research. The Prospective European DILI Registry. *Liver Int*. 2023;43(1):115–26. DOI: 10.1111/liv.15378
3. Han J., Liu J., Yu Z., Huang R., Zhao L., Xu Y., et al. Risk factors for irinotecan-induced liver injury: A retrospective multicentre cross-sectional study in China. *BMJ open*. 2023;13(6):e069794. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069794
4. Zeien J., Qiu W., Triay M., Dhaibar H.A., Cruz-Topete D., Cornett E.M., et al. Clinical implications of chemotherapeutic agent organ toxicity on perioperative care. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112503. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112503
5. Arjmand A., Tsiouras M.G., Tzallas A.T., Forlano R., Manousou P., Giannakeas N. Quantification of liver fibrosis — A comparative study. *Applied Sciences*. 2020;10(2):447. DOI: 10.3390/app10020447
6. Narita M., Oussoultzoglou E., Chenard M.P., Fuchs-huber P., Rather M., Rosso S., et al. Liver injury due to chemotherapy-induced sinusoidal obstruction syndrome is associated with sinusoidal capillarization. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2230–7. DOI: 10.1245/s10434-011-2112-6
7. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46:e112. DOI: 10.26633/rpsp.2022.112
8. Saracoglu I., Akin E., Aydin Dincer G.B. Efficacy of adding pain neuroscience education to a multimodal treatment in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(4):394–404. DOI: 10.1111/1756-185X.14293
9. Zhang Y., Huang L., Wang D., Ren P., Hong Q., Kang D. The ROBINS-I and the NOS had similar reliability but differed in applicability: A random sampling observational studies of systematic reviews/meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2021;14(2):112–22. DOI: 10.1111/jebm.12427
10. Luchini C., Veronese N., Nottegar A., Shin J.I., Gentile G., Granzol U., et al. Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools. *Pharm Stat*. 2021;20(1):185–95. DOI: 10.1002/pst.2068
11. Soubrane O., Brouquet A., Zalinski S., Terris B., Brézault C., Mallet V., et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: Correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg*. 2010;251(3):454–60. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c79403
12. Mehta N.N., Ravikumar R., Coldham C.A., Buckels J.A.C., Hubscher S.G., Bramhall S.R., et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(7):782–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.09.007
13. Rubbia-Brandt L., Lauwers G.Y., Wang H., Majno P.E., Tanabe K., X Zhu A. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab

- in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*. 2010;56(4):430–9. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03511.x
14. Nordlinger B., Benoist S., Penna C. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;244(5):835.
 15. Narita M., Oussoultzoglou E., Jaeck D. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(Suppl. 3):S310. DOI: 10.1245/s10434-011-1936-4
 16. Viganò L., Capussotti L., De Rosa G., De Saussure W.O., Mentha G., Rubbia-Brandt L. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: Impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann Surg*. 2013;258(5):731–42. DOI: 10.1097/SLA.0b013e-3182a6183e
 17. Miura K., Nakano H., Sakurai J., Kobayashi S., Kozumi S., Arai T., et al. Splenomegaly in FOLFOX-naïve stage IV or recurrent colorectal cancer patients due to chemotherapy-associated hepatotoxicity can be predicted by the aspartate aminotransferase to platelet ratio before chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(3):257–63. DOI: 10.1007/s10147-010-0176-0
 18. Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M., Mitry E., Benoist S., Franc B., et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243(1):1–7. DOI: 10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3
 19. Tamandl D., Klinger M., Eipeldauer S., Herberger B., Kaczirek K., Gruenberger B., et al. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(2):421–30. DOI: 10.1245/s10434-010-1317-4
 20. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(3):38–48. [Galimova S.F. Drug-induced liver injuries (part I). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(3):38–48. (In Russ.)].
 21. Real M., Barnhill M.S., Higley C., Rosenberg J., Lewis J.H. Drug-induced liver injury: Highlights of the recent literature. *Drug Safety*. 2019;42(3):365–87. DOI: 10.1007/s40264-018-0743-2
 22. Sun Y.K., Zhang Y.F., Xie L., Rong F., Zhu X.Y., Xie J., et al. Progress in the treatment of drug-induced liver injury with natural products. *Pharmacol Res*. 2022;183:106361. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106361
 23. Garcia-Cortes M., Robles-Diaz M., Stephens C., Ortega-Alonso A., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug induced liver injury: An update. *Arch Toxicol*. 2020;94(10):3381–407. DOI: 10.1007/s00204-020-02885-1
 24. Li X., Tang J., Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2022;42(9):1999–2014. DOI: 10.1111/liv.15262
 25. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022;97:26–31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035
 26. Andrade R.J., Chalasani N., Björnsson E.S., Suzuki A., Kullak-Ublick G.A., Watkins P.B., et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0
 27. Strobach D., Benesic A. Drug-induced liver injury. *Krankenhauspharmazie*. 2023;44(1):3–9.
 28. Ragab M., Schlichting H., Hicken M., Mester P., Hirose M., Almeida L.N., et al. Azathioprine promotes intestinal epithelial cell differentiation into Paneth cells and alleviates ileal Crohn's disease severity. *Sci Rep*. 2024;14(1):12879. DOI: 10.1038/s41598-024-63730-4
 29. Shojale L., Iorga A., Dara L. Cell death in liver diseases: A review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9682. DOI: 10.3390/ijms21249682
 30. Weber S., Gerbes A.L. Challenges and future of drug-induced liver injury research – Laboratory tests. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6049. DOI: 10.3390/ijms23116049
 31. Devarbhavi H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shasthry S.M.; Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int*. 2020;15(2):258–82. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3
 32. Gijbels E., Vilas-Boas V., Deferm N., Devisscher L., Jaeschke H., Annaert P., et al. Mechanisms and in vitro models of drug-induced cholestasis. *Arch Toxicol*. 2019;93(5):1169–86. DOI: 10.1007/s00204-019-02437-2
 33. Hwang D.B., Seo Y., Lee E., Won D.H., Kim C., Kang M.H., et al. Diagnostic potential of serum miR-532-3p as a circulating biomarker for experimental intrinsic drug-induced liver injury by acetaminophen and cisplatin in rats. *Food Chem Toxicol*. 2023;178:113890. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113890
 34. Chen R., Li W., Li R., Ai S., Zhu H., Lin W. Cysteine-activated fluorescence/photoacoustic integrated probe for non-invasive diagnosis of drug-induced liver injury. *Chinese Chemical Letters*. 2023;34(5):107845. DOI: 10.1016/j.cclet.2022.107845
 35. Ramachandran R., Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):481–92. DOI: 10.1136/jcp.2008.058248
 36. Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Герасимова О.А., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология*. 2020;15(3):80–94. [Ivashkin V.T., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Gerasimova O.A., Kondrashina E.A., et al. Drug-induced liver injury in cancer patients. *Oncohematology*. 2020;15(3):80–94. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94
 37. Yang X.Q., Ye J., Li X., Li Q., Song Y. Pyrrolizidine alkaloids-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3753–63. DOI: 10.3748/wjg.v25.i28.3753
 38. Corbacioglu S., Jabbour E.J., Mohty M. Risk factors for development of and progression of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):1271–80. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.018
 39. Weiss B.M., Sawinski D. Sinusoidal obstruction syndrome. *Onco-Nephrology E-Book*. 2019;40(4):99–106.e4.
 40. Nakano H., Oussoultzoglou E., Rosso E., Casnedi S., Chenard-Neu M.P., Dufour P., et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008;247(1):118–24. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815774de
 41. Zhu C., Ren X., Liu D., Zhang C. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Toxicology*. 2021;460:152882. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152882
 42. Teng Y.X., Xie S., Guo P.P., Deng Z.J., Zhang Z.Y., Gao W., et al. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: Current progresses and challenges. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(5):955–64. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00586
 43. Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*. 2021;149:1–61. DOI: 10.1016/bs.acr.2020.10.001
 44. Müller M., Bird T.G., Nault J.C. The landscape of gene mutations in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2020;72(5):990–1002. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.019
 45. Семендяева М.И., Меркулов И.А., Пастухов А.И., Гайдашева Е.В., Лесняк В.Н., Шутова О.В. Гепатоцеллюлярная карцинома — день сегодняшний. *Клиническая практика*. 2013;2(14):35–49. [Semendyaeva M.I., Merkulov I.A., Pastukhov A.I., Gaydasheva E.V., Lesnyak V.N., Shutova O.V. Hepatocellular carcinoma today. *Journal of Clinical Practice*. 2013;2(14):35–49. (In Russ.)].

46. Wang W., Gao W., Zhu Q., Alasbahi A., Seki E., Yang L. TAK1: A molecular link between liver inflammation, fibrosis, steatosis, and carcinogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:734749. DOI: 10.3389/fcell.2021.734749
47. Dhar D., Baglieri J., Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Exp Biol Med (Maywood).* 2020;245(2):96–108. DOI: 10.1177/1535370219898141

Сведения об авторах

Гарманова Татьяна Николаевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, ведущий научный сотрудник отдела хирургии и онкологии, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: tatianagarmanova@gmail.com; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела хирургии и онкологии, заведующий отделением абдоминальной и торакальной онкологии, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: dmarkaryan@gmail.com; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Казаченко Екатерина Александровна — аспирант кафедры хирургических болезней, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: ekaterina.k.97@mail.ru; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

Тишкин Герман Васильевич — ординатор кафедры хирургических болезней Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: lem19051917@gmail.com; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3436-7201>

Ищенко Роман Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Медицинский научно-образовательный институт, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Контактная информация: ishenkorv@rambler.ru; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Ищенко Р.В.

Сбор и обработка материалов: Казаченко Е.А., Тишкин Г.В.

Статистическая обработка: Казаченко Е.А., Тишкин Г.В.

Написание текста: Казаченко Е.А., Тишкин Г.В.

Редактирование: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Ищенко Р.В.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Гарманова Т.Н., Маркарян Д.Р., Ищенко Р.В.

Information about the authors

Tatyana N. Garmanova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Leading Researcher of the Department of Surgery and Oncology, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: tatianagarmanova@gmail.com; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Surgery and Oncology, Head of the Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: dmarkaryan@gmail.com; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Ekaterina A. Kazachenko — Postgraduate of the Department of Surgical Diseases, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: ekaterina.k.97@mail.ru; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6322-7016>

German V. Tishkin — Resident of the Department of Surgical Diseases, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: lem19051917@gmail.com; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3436-7201>

Roman V. Ishchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgical Diseases, Medical Research and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University.

Contact information: ishenkorv@rambler.ru; 119991, Moscow, Leninskie gory, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7999-8955>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Ishchenko R.V.

Collection and processing of the material: Kazachenko E.A., Tishkin G.V.

Statistical processing: Kazachenko E.A., Tishkin G.V.

Writing of the text: Kazachenko E.A., Tishkin G.V.

Editing: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Ishchenko R.V.

Proof checking and approval with authors: Garmanova T.N., Markaryan D.R., Ishchenko R.V.

Поступила: 02.10.2024 Принята: 14.01.2025 Опубликовано: 30.06.2025
Submitted: 02.10.2024 Accepted: 14.01.2025 Published: 30.06.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author