

# Возможности профилактики гепатотоксичности при лечении острых лимфобластных лейкозов у детей

Ю. П. Съемщикова<sup>1</sup> ✉

Т. А. Бокова<sup>2</sup>

О. П. Толмачева<sup>3</sup>

Ю. А. Козлов<sup>4</sup>

С. Ю. Умнова<sup>5</sup>

Т. В. Барзунова<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, [jsemshikova@mail.ru](mailto:jsemshikova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Москва, Россия, [bta2304@mail.ru](mailto:bta2304@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

<sup>3</sup> Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, [olgatolirk@yandex.ru](mailto:olgatolirk@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0472-7605>

<sup>4</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, [igodkb@igodkb.ru](mailto:igodkb@igodkb.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>

<sup>5</sup> Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, [irk.oncogem@mail.ru](mailto:irk.oncogem@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2866-6280>

<sup>6</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия, Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Россия, [barzunova\\_t@mail.ru](mailto:barzunova_t@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>

## Резюме

**Введение.** Традиционно для снижения тяжелых реакций и осложнений при химиотерапии острых лейкозов используется сопроводительная терапия. Одним из частых осложнений является развитие токсического гепатита, что требует редукции дозы или отмены химиотерапии до улучшения биохимических показателей.

**Цель работы.** Оценить эффективность профилактического назначения лекарственного препарата с гепатопротекторным действием при проведении лекарственной терапии острых лимфобластных лейкозов у детей.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое выборочное контролируемое наблюдение 76 детей с острым В-линейным лимфобластным лейкозом, дети были разделены на две группы в зависимости от приема с профилактической целью гепатопротекторного средства или отсутствия такового. Для оценки степени гепатотоксичности использовалась унифицированная международная шкала согласно клиническим рекомендациям RUSSCO, тип поражения рассчитан по известному соотношению аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы (критерий R).

**Результаты.** Преимущественным типом поражения печени на фоне проводимой полихимиотерапии острого лейкоза оказался гепатоцеллюлярный (R > 5): в первой – 86,2% и второй группе – 95,7%. Во всех случаях на фоне лекарственной терапии лейкоза во время индукции и консолидации ремиссии регистрировалось повышение печеночных ферментов (аланин- и аспартатаминотрансфераз) различных степеней. У детей второй группы (прием урсодезоксихолевой кислоты одновременно со стартом лечения острого лейкоза) регистрировались преимущественно нетяжелые степени гепатотоксичности, тогда как у детей без такой гепатопротекции в 51,7% случаев регистрировалась третья степень, а первая – всего в 3,4% случаев.

**Заключение.** Преимущественным типом повреждения печени при лекарственной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей является гепатоцеллюлярный. Назначение гепатопротекторного средства одновременно с лекарственной терапией острого лимфобластного лейкоза снижает частоту развития тяжелой гепатотоксичности.

**Ключевые слова:** дети, острый лимфобластный лейкоз, полихимиотерапия, гепатотоксичность, гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота

**Для цитирования:** Съемщикова Ю. П., Бокова Т. А., Толмачева О. П., Козлов Ю. А., Умнова С. Ю., Барзунова Т. В. Возможности профилактики гепатотоксичности при лечении острых лимфобластных лейкозов у детей. Лечащий Врач. 2026; 4 (29): 62-67. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.008>

**Конфликт интересов.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

# Possibilities of hepatotoxicity prevention in the treatment of acute lymphoblastic leukemias in children

Julia P. Semshchikova<sup>1</sup> ✉

Tatyana A. Bokova<sup>2</sup>

Olga P. Tolmacheva<sup>3</sup>

Yury A. Kozlov<sup>4</sup>

Svetlana Yu. Umnova<sup>5</sup>

Tatyana V. Barzunova<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, [jsemshchikova@mail.ru](mailto:jsemshchikova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>

<sup>2</sup> Moscow Regional Clinical Research Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia, [bta2304@mail.ru](mailto:bta2304@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6428-7424>

<sup>3</sup> Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, [olgotolirk@yandex.ru](mailto:olgotolirk@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0472-7605>

<sup>4</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, [igodkb@igodkb.ru](mailto:igodkb@igodkb.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>

<sup>5</sup> Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, [irk.oncogem@mail.ru](mailto:irk.oncogem@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2866-6280>

<sup>6</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia, Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia, [barzunova\\_t@mail.ru](mailto:barzunova_t@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>

## Abstract

**Background.** Traditionally, supportive therapy is used to reduce severe reactions and complications during chemotherapy for acute leukemias. One of the frequent complications is the development of toxic hepatitis, which requires dose reduction or chemotherapy discontinuation until biochemical parameters improve.

**Objective.** To evaluate the effectiveness of prophylactic administration of a drug with hepatoprotective properties during drug therapy for acute lymphoblastic leukemias in children.

**Materials and methods.** A retrospective, single-center, selective, controlled observation of 76 children with acute B-lineage lymphoblastic leukemia was conducted, and the children were divided into two groups based on whether or not they had received a hepatoprotective agent for preventive purposes. A unified international scale was used to assess the degree of hepatotoxicity in accordance with the RUSSCO clinical guidelines, and the type of damage was calculated based on the known ratio of ALT and alkaline phosphatase (R criterion).

**Results.** The predominant type of liver damage against the background of polychemotherapy of acute leukemia turned out to be hepatocellular (R > 5) – in the first 86.2% and the second group – 95.7%. In all cases, against the background of drug therapy for leukemia, an increase in liver enzymes (ALT, AST) of various degrees was recorded during the induction and consolidation of remission. In children of the second group (receiving ursodeoxycholic acid simultaneously with the start of treatment for acute leukemia), mild degrees of hepatotoxicity were registered predominantly, whereas in children without such, the third degree was registered in 51.7% of cases, and the first degree – in only 3.4% of cases.

**Conclusion.** The predominant type of liver damage in drug therapy for acute lymphoblastic leukemia in children is hepatocellular. The use of a hepatoprotective agent in combination with drug therapy for acute lymphoblastic leukemia reduces the incidence of severe hepatotoxicity.

**Keywords:** children, acute lymphoblastic leukemia, polychemotherapy, hepatotoxicity, hepatoprotectors, ursodeoxycholic acid

**For citation:** Semshchikova Ju. P., Bokova T. A., Tolmacheva O. P., Kozlov Yu. A., Umnova S. Yu., Barzunova T. V. Possibilities of hepatotoxicity prevention in the treatment of acute lymphoblastic leukemias in children. *Lechaschi Vrach.* 2026; 4 (29): 62-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.4.008>

**Conflict of interests.** Not declared.

**В** структуре онкологических заболеваний у детей острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает лидирующее положение во всем мире. Общая выживаемость при ОЛЛ составляет более 90%, а многолетняя бессобытийная выживаемость при лечении по протоколу ALL-MB-2015 составляет около 78% [1], однако токсические эффекты полихимиотерапии (ПХТ) по-прежнему значительно ухудшают качество жизни, могут быть причиной редукции дозы или отмены терапии в силу развития токсических реакций.

Согласно клиническим рекомендациям (КР), лекарственное поражение печени 2-й степени требует уменьшения дозы или временного прекращения приема химиопрепарата [2]. В связи с этим назначение с профилактической целью ряда лекарств в онкологии является общепринятым и не вызывающим сомнений в силу известной частоты и выраженности

побочных эффектов ПХТ. Так, согласно протоколу ALL-MB-2015 лечения ОЛЛ для профилактики инфекционных осложнений из-за развития миелодепрессии используется антибактериальная терапия, тошноты и рвоты – антиэметическая, синдрома острого лизиса опухоли – инфузионная и терапия аллопуриномом и др. [3, 4].

По литературным данным, транзиторная токсичность отмечается в 100% случаев высокодозной терапии метотрекатом различных онкологических заболеваний, а клинически значимая развивается у 62,7% пациентов, при этом сочетание с другими противоопухолевыми препаратами значительно усиливает токсичность [5]. Повышение уровня печеночных трансаминаз может быть как транзиторным, представляющим собой адаптационную реакцию организма на введение потенциально гепатотоксических препаратов, так и следствием развития гепатотоксичности.

В детской онкологической практике, учитывая наличие основного заболевания, многокомпонентной ПХТ и сопроводительной терапии, требуется принимать во внимание вероятные межлекарственные взаимодействия, поскольку комбинация двух и более препаратов с вероятным гепатотоксическим эффектом повышает риск лекарственного повреждения печени в несколько раз [6]. Так, клинический протокол ALL-MB-2015 насчитывает более 30 позиций по АТХ-классификации, в том числе противоопухолевые, антибактериальные и противогрибковые препараты, нестероидные противовоспалительные средства, средства заместительной терапии и др.

Согласно исследованиям ряда авторов, у детей индукционная ПХТ ОЛЛ сопровождается развитием токсического гепатита в 97% случаев [7]. По другим данным, развитие гепатотоксичности 1-2 степени регистрируется у 44,8% и 3-4 степени — у 55,2% пациентов (протокол лечения лейкозов BFM, 2002/2009) [8]. В связи с этим назначение препаратов с гепатопротекторными свойствами при развитии той или иной степени поражений печени является обязательным [9].

В качестве гепатопротекторов предлагаются препараты различных фармакологических групп. Однако в настоящее время нет единой признанной классификации гепатопротекторов, а данные об эффективности некоторых средств являются недостаточными. Традиционно для лечения повреждений печени на фоне ПХТ злокачественных новообразований (ЗНО) и гемобластозов используются S-аденозил-L-метионин, эссенциальные фосфолипиды с глицерилфосфатом, урсодезокси-холевая кислота (УДХК), инфузионный раствор Стерофундин изотонический [10]. Патогенетически обоснованным и доказанным ряд авторов считает использование с профилактической целью инфузионного раствора в составе: инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота [11].

Этот раствор также вошел в КР RUSSCO для профилактики гепатотоксичности; а при ее развитии рекомендовано использование S-аденозил-L-метионина, в том числе в сочетании с УДХК, а также препарата бициклол [9].

В отношении профилактического назначения гепатопротекторов опубликованных данных немного. Есть работы, указывающие на то, что назначение с профилактической целью адеметионина и бициклола существенно снижает лекарственно-индуцированные поражения печени, вызванные противоопухолевым лечением [12]. Ряд авторов, по аналогии с известной упреждающей сопроводительной терапией, рекомендует для снижения частоты и степени поражения печени назначать гепатопротекторные средства (S-аденозил-L-метионин) с 10-го дня индукционной терапии протокола лечения ОЛЛ ALL-MB-2015. [7]. Назначение именно в эти сроки авторы обосновывают развитием токсического гепатита высокой степени активности к окончанию индукционной терапии у всех пациентов промежуточной группы риска, в то время как профилактическое назначение адекватной инфузионной терапии и гепатопротекторов позволяет сократить вынужденный перерыв в лечении лейкоза или избежать его. Кроме того, исследуются отдаленные побочные эффекты со стороны печени после противоопухолевой терапии различных форм детских ЗНО, поскольку их частота варьирует от 1% до 53% [13].

Интерес к изучению гепатотоксичности у онкологических пациентов в последние годы только растет, в том числе и в связи с внедрением новых, таргетных средств химиотерапии, что формирует новую область исследований в современной медицине — онкогепатологию [14]. Несмотря на актуальность, работ, посвященных профилактике гепатотоксических реакций при лечении гемобластозов у детей, немного.

Целью данного исследования было оценить эффективность профилактического назначения средства с гепатопротекторным действием при проведении лекарственной терапии острых лимфобластных лейкозов у детей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ были включены данные ретроспективного одноцентрового выборочного контролируемого наблюдения 76 пациентов с впервые установленным диагнозом острого В-линейного лимфобластного лейкоза в возрасте  $4,9 \pm 2,3$  года. Критерии включения:

- установленный диагноз острого В-линейного лимфобластного лейкоза и стандартная группа риска согласно стратификации на терапевтические группы;
- наличие подписанного добровольного согласия на проведение исследования от законных представителей ребенка;
- принадлежность к этнической группе русских, представителей коренного населения Восточно-Сибирского региона;
- дети, находившиеся под наблюдением в отделении онкологии ГБУЗ ИГОДКБ, получающие обследование и лечение согласно актуальным КР «Острый лимфобластный лейкоз», протокол терапии группы «Москва — Берлин» (ALL-MB-2015).

Критерии невключения:

- группы пациентов промежуточного и высокого риска при стратификации на терапевтические протоколы;
- наличие на любом этапе наблюдения вирусных инфекций в репликативной стадии (обнаружение в сыворотке крови IgM, DNA/RNA вируса): вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, герпетические инфекции, вирусные гепатиты А, В и С;
- наличие острой или хронической патологии гепатобилиарного тракта до начала лекарственной терапии острого лейкоза.

Дети были разделены на две группы на основании отсутствия (первая группа,  $n = 29$ ) или приема (вторая группа,  $n = 47$ ) с профилактической целью гепатопротекторного средства.

В качестве гепатопротекторного средства у всех детей второй группы использовалась УДХК в дозе 10-15 мг/кг в сутки внутрь в один-два приема. УДХК назначалась одновременно со стартом лекарственной терапии острого лейкоза на весь период индукции и консолидации. Выбор именно этого препарата был обусловлен тем, что УДХК по фармакотерапевтической группе относится к гепатопротекторам, согласно инструкции, способствует стабилизации мембраны гепатоцита, снижает цитотоксический эффект; обладает желчегонным, гипополипидемическим, холелитолитическим и слабым иммуномодулирующим эффектом в виде уменьшения экспрессии HLA-1 на мембране гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов. В показаниях к применению УДХК — хронические гепатиты различного генеза, стеатогепатит и др. Препараты на основе УДХК разрешены к использованию с рождения, есть формы выпуска в виде суспензии. В раннем возрасте и в случаях с развитием мукозита верхних отделов пищеварительного тракта введение лекарственного средства осуществлялось в предпочтительно жидкой форме.

Оценка тяжести гепатотоксичности проводилась согласно КР по унифицированной шкале Национального института изучения рака [9].

Согласно критериям тяжести международной шкалы (СТСАЕ v 5.0, 2018) выделяют четыре степени гепатотоксичности. В собственном исследовании для анализа нами выбирались биохимические параметры состояния печени с максимальными отклонениями от референсных значений

верхней границы нормы (ВГН). Для определения вариантов поражения печени использовался расчет соотношений аланиновой трансаминазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Гепатоцеллюлярному типу соответствовало повышение АЛТ > 2 ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≥ 5, холестатическому – ЩФ > 2 ВГН или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 5; смешанному – АЛТ > 2 ВГН и ЩФ > 2 ВГН, соотношение АЛТ/ЩФ – от 2 до 5.

Проведение настоящего исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России: протоколы № 3 от 2018 г. и № 4 от 11.11.2024 г. Статистическая обработка проводилась с помощью языка программирования Python, попарное сравнение – с помощью точного критерия Фишера с поправкой на множественные сравнения (Бонферрони), уровень статистической значимости задавался как  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных выяснилось, что преимущественным типом поражения печени в обеих группах был гепатоцеллюлярный и значимых различий между исследуемыми группами не получено ни в случае профилактического назначения гепатопротектора, ни без такового (табл. 1).

Преимущественная регистрация гепатоцеллюлярного типа поражения у пациентов обеих групп может быть объяснима спектром используемых препаратов. В фазу индукционной терапии используются преднизолон (дексаметазон), винкристин, даунорубин, аспарагиназа, циклофосфамид, цитарабин, меркаптопурин в течение 4-6 недель, каждый из которых обладает цитотоксичностью. Так, использование метотрексата приводит к повышению печеночных трансаминаз в 15-50%, а циклофосфамида – в 70% случаев [9].

Известно, что химиотерапия вызывает поражение печени преимущественно посредством окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [14]. Данное патологическое воздействие ведет к преимущественно гепатоцеллюлярному типу поражения печени. В публикациях других авторов также есть сведения о преимущественно гепатоцеллюлярном типе поражения в детском возрасте [15].

При анализе степени гепатотоксичности между двумя группами значимые отличия касались только 2-й и 3-й степеней (табл. 2).

В 1-й группе, без упреждающей терапии УДХК, преимущественно регистрировались 3-я (51,7%) и 2-я степени (27,6%). При профилактическом назначении гепатопротектора 3-я степень регистрировалась достоверно реже (12,8%); наблюдались в основном 1-я (51,0%) и 2-я степени (36,2%). Однако полученные данные о частоте 1-й степени, несмотря на очевидные отличия, нужно трактовать с осторожностью (малое число случаев) и увеличивать количество наблюдений в последующем.

Полученные нами и имеющиеся литературные данные о частоте развития гепатотоксических осложнений лекарственной терапии гемобластозов могут отличаться. Это может быть связано с использованием различных препаратов в сопроводительной терапии лейкозов – как по составу, так и продолжительности. Каждый ребенок, получающий интенсивную терапию лейкоза, принимает различные группы средств (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, жаропонижающие), с потенциальным самостоятельным гепатотоксическим эффектом, а в условиях отличающейся длительности их использования, возможных реакций идиосинкразии, межлекарственных взаимодействий будут наблюдаться различная частота и тяжесть развития гепатотоксических реакций. Кроме того, существование полиморфизмов генов детоксикации печени и межэтнических особенностей также

Таблица 1. Характеристика поражений печени при лекарственной терапии детей с ОЛЛ [таблица составлена авторами] / Characteristics of liver damage during drug therapy of children with acute lymphoblastic leukemia [table compiled by the authors]

Показатель	1-я группа, n = 29, абс. (%)	2-я группа, n = 47, абс. (%)	p
R более 5	25 (86,2%)	45 (95,7%)	0,1943
R 2-5	4 (13,8%)	2 (4,3%)	0,1943
R менее 2	0	0	-

Таблица 2. Характеристика гепатотоксичности при лекарственной терапии детей с ОЛЛ [таблица составлена авторами] / Characteristics of hepatotoxicity during drug therapy of children with acute lymphoblastic leukemia [table compiled by the authors]

Степень	1-я группа, n = 29, абс. (%)	2-я группа, n = 47, абс. (%)	Значение p Бонферрони
0 степень	0	0	-
1 степень	1 (3,4%)	24 (51,0%)	1,00000
2 степень	8 (27,6%)	17 (36,2%)	0,046643
3 степень	15 (51,7%)	6 (12,8%)	0,00001
4 степень	5 (17,3%)	0	0,00017

может влиять на конечный итог частоты повреждений печени. По нашим данным, частота полиморфизмов генов детоксикации у детей с острыми лейкозами отличается от популяционной [16, 17], что требует дополнительного изучения, особенно в аспекте онкологической гепатотоксичности.

Полученные положительные результаты профилактического назначения гепатопротектора мы связываем с плейотропными эффектами УДХК. Ее молекулярные связи таковы, что являются ловушкой для свободных радикалов, подавляя в итоге перекисное окисление липидов. Способность УДХК встраиваться в мембраны митохондрий приводит к снижению активности митохондриальных оксидантных ферментов, продуцирующих супероксид-анион. Установлено, что УДХК может регулировать экспрессию около 96 генов, взаимодействуя с ядерными белками или хроматином, как показано в эксперименте [18].

Известна способность УДХК к подавлению апоптоза независимо от воздействия на митохондрии и каспазы [19] и экспрессии цитокинов посредством активации рецептора глюкокортикоидов [20]. В одном из недавних обзоров базы данных MEDLINE 41 клинического исследования с 1995 по 2025 год показано именно профилактическое и лечебное действие УДХК при гепатоцеллюлярном лекарственно-индуцированном поражении печени, в том числе в эксперименте. Ключевыми свойствами являются антиоксидантное, митопротекторное, противовоспалительное, антинекротическое, митохондриально-защитное на фоне безопасного профиля применения [21, 22].

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что преимущественным типом повреждения печени при лекарственной терапии ОЛЛ является гепатоцеллюлярный.

2. Назначение гепатопротекторного средства одновременно с лекарственной терапией ОЛЛ снижает частоту развития тяжелой гепатотоксичности.

3. Назначение УДХК одновременно с лекарственной терапией острого лейкоза у детей является патогенетически и клинически обоснованным и эффективным.

4. Для окончательных рекомендаций включения данной схемы лечения в протокол сопроводительной терапии требуется проведение многоцентровых исследований. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Концепция статьи — Сьемщикова Ю. П.

Концепция и дизайн исследования — Сьемщикова Ю. П., Бокова Т. А.

Написание текста — Сьемщикова Ю. П.

Сбор и обработка материала — Сьемщикова Ю. П., Умнова С. Ю., Барзунова Т. В.

Обзор литературы — Сьемщикова Ю. П., Толмачева О. П.

Анализ материала — Сьемщикова Ю. П., Бокова Т. А., Толмачева О. П.

Редактирование — Бокова Т. А., Козлов Ю. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Сьемщикова Ю. П., Бокова Т. А.

## Contribution of authors:

Concept of the article — Semshchikova Ju. P.

Study concept and design — Semshchikova Ju. P., Bokova T. A.

Text development — Semshchikova Ju. P.

Collection and processing of material — Semshchikova Ju. P., Umnova S. Yu., Barzunova T. V.

Literature review — Semshchikova Ju. P., Tolmacheva O. P.

Material analysis — Semshchikova Ju. P., Bokova T. A., Tolmacheva O. P.

Editing — Bokova T. A., Kozlov Yu. A.

Approval of the final version of the article — Semshchikova Ju. P., Bokova T. A.

## Литература/References

1. Шервашидзе М. А., Валиев Т. Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. Онкогематология. 2020; 15 (3): 12-26. *Shervashidze M. A., Valiev T. T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. Onkogematologiya. 2020; 15 (3): 12-26. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26.*
2. Ткаченко П. Е., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Гепатотоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2025; 15 (3s2): 2-06. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-06>. *Tkachenko P. E., Maevskaya M. V., Ivashkin V. T. Hepatotoxicity. RUSSCO Practical Guidelines, Part 2. Zlokachestvennyye opukholi. 2025; Vol. 15(no. 3s2): 2-06. (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-06>.*
3. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Издательский дом «Медпрактика-М», 2006. 503 с. ISBN 5-98803-048-3. EDN QLNVSZ. *Rumyantsev A. G., Maschan A. A., Samochatova E. V. Supportive Care and infection control and prevention in hematology and oncology. M.: "Medpraktika-M" Publishing House, 2006, p. 503. (In Russ.) ISBN 5-98803-048-3. EDN QLNVSZ*
4. Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз. 2024. Текст: электронный. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529_2). Clinical guidelines. Acute lymphoblastic leukemia. 2024. Text: electronic. Ministry of Health of the Russian Federation: official website. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/529_2). (In Russ.)
5. Диникина Ю. В., Смирнова А. Ю., Голубева К. М., Червонок Ю. Е. с соавт. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 5 (2): 11-18. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18>.

6. Dinikina Yu. V., Smirnova A. Yu., Golubeva K. M., Chervonok Yu. E., et al. Use of high doses of methotrexate in children with cancer: features of supportive therapy, assessment of toxicity. Rossiiskii zhurnal detskoj gematologii i onkologii. 2018; 5 (2): 11-18. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18>. (In Russ.)
7. De Abajo F. J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L. A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2004; 58 (1): 71-80. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
8. Ходулева С. А., Ромашевская И. П., Демиденко А. Н., Мицура Е. Ф. Оценка гепатотоксичности этапа индукционной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2019; (2): 112-117. *Khoduleva S. A., Romashevskaya I. P., Demidenko A. N., Mitsura E. F. Assessment of Hepatotoxicity of the Induction Therapy Stage of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti. 2019; (2): 112-117. (In Russ.)*
9. Гурьева О. Д., Валиев Т. Т., Савельева М. И. Фармакогенетические показатели и проявления токсичности метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у детей. Вестник гематологии. 2022; 18 (2): 49. *Guryeva O. D., Valiev T. T., Savelyeva M. I. Pharmacogenetic indicators and manifestations of methotrexate toxicity in acute lymphoblastic leukemia in children. Vestnik gematologii. 2022; 18 (2): 49. (In Russ.)*
10. Ткаченко П. Е., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Гепатотоксичность. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2025; 15 (3s2): 2-06. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-06>. *Tkachenko P. E., Maevskaya M. V., Ivashkin V. T. Hepatotoxicity. RUSSCO Clinical Guidelines, Part 2. Zlokachestvennyye opukholi. 2025; 15 (3s2): 2-06. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-2-06>. (In Russ.)*
11. Иваников И. О., Виноградова Н. Н., Крашенков О. П., Коцелупова Э. Ю., Григорьева Ю. В., Мясникова Е. В., Пикунцова И. Н. Острые повреждения печени вследствие химиотерапии и возможности их лечения. Доказательная гастроэнтерология. 2020; 9 (4): 7-15. <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090417>. *Ivanikov I. O., Vinogradova N. N., Krashenkov O. P., Kotselupova E. Yu., Grigorieva Yu. V., Myasnikova E. V., Pikunova I. N. Acute Liver Damage Caused by Chemotherapy and Its Treatment Options. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2020; 9 (4): 7-15. <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090417>. (In Russ.)*
12. Безвуляк Е. И., Башарин В. А., Епифанцев А. В., Куценко В. П., Селиверстов П. В. Возможности профилактики токсического лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии онкологических заболеваний. Медицинский совет. 2020; (5): 42-49. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49. *Bezvulyak E. I., Basharin V. A., Epifantsev A. V., Kutsenko V. P., Seliverstov P. V. Prevention of Toxic Drug-Induced Liver Damage in Cancer Chemotherapy. Meditsinskii sovet. 2020; (5): 42-49. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-42-49. (In Russ.)*
13. Vincenzi B., Yimin M., Andrade R. J., Morales Castillo M., Akhundova-Unadkat G., Mato, J. M. Management of drug-induced liver injury associated with anti-cancer therapy. Frontiers in physiology. 2025; 16: 1541020. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1541020>.
14. Mulder R. L., Bresters D., Van den Hof M., Koot B. G., Castellino S. M., Loke Y. K. K., Post P. N., Postma A., Szónyi L. P., Levitt G. A., Bardi E., Skinner R., van Dalen E. C. Hepatic late adverse effects after antineoplastic treatment for childhood cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2019; 4 (4): CD008205. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008205.pub3>.
15. Li S. F., Ouyang X., Feng S., Wan M. Z., Zhou K. N., Wen B. Y., Yin Y. Z., Yi H., Chen X. Y. Oncohepatology: Navigating liver injury in the era of modern cancer therapy. World journal of hepatology. 2025; 17 (6): 106932. <https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i6.106932>.
16. Бабаян М. Л., Хавкина А. И. Гепатопротекторная терапия при заболеваниях печени у детей. Лечащий Врач. 2013; 1: 80. *Babayan M. L., Khavkina A. I. Hepatoprotective therapy for liver diseases in children. Lechaschi Vrach. 2013; 1: 80. (In Russ.)*

16. Съемщикова Ю. П., Степаненко Л. А., Перетолчина Н. П., Бокова Т. А. с соавт. Генетические варианты ацетилирования органических соединений у детей с лейкозами в Восточно-Сибирском регионе. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024; 11 (3): 30-36. DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-30-36.  
Semschikova Yu. P., Stepanenko L. A., Peretolchina N. P., Bokova T. A., et al. Genetic variants of acetylation of organic compounds in children with leukemias in the East Siberian region. Rossiiskii zhurnal detskoj gematologii i onkologii. 2024; 11 (3): 30-36. DOI: 10.21682/2311-1267-2024-11-3-30-36. (In Russ.)
17. Съемщикова Ю. П., Степаненко Л. А., Перетолчина Н. П., Бокова Т. А. с соавт. Полиморфизмы генов глутатиона-трансферазы у детей с острым лимфобластным лейкозом Восточно-Сибирского региона. РМЖ. Мать и дитя. 2024; 7 (4): 323-329. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-4-5.  
Semschikova Yu. P., Stepanenko L. A., Peretolchina N. P., Bokova T. A., et al. Polymorphisms of glutathione-transferase genes in children with acute lymphoblastic leukemia in the East Siberian region. RMZh. Mother and Child. 2024; 7 (4): 323-329. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-4-5. (In Russ.)
18. Castro R. E., Solá S., Ma X., Ramalho R. M., Kren B. T., Steer C. J., Rodrigues C. M. A distinct microarray gene expression profile in primary rat hepatocytes incubated with ursodeoxycholic acid. J Hepatol. 2005; 42: 897-906. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.01.026>.
19. Solá S., Ma X., Castro R. E., Kren B. T., Steer C. J., Rodrigues C. M. Ursodeoxycholic acid modulates E2F-1 and p53 expression through a caspase-independent mechanism in transforming growth factor  $\beta$ 1-induced apoptosis of rat hepatocytes. J Biol Chem. 2003; 278 (49): 48831-48838. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300468200>.
20. Miura T., Ouchida R., Yoshikawa N., Okamoto K., Makino Y., Nakamura T., et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF- $\kappa$ B-dependent transcription by ursodeoxycholic acid. J Biol Chem. 2001; 276: 47371-47378. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107098200>
21. Bessone F., Hillotte G. L., Tamagnone N., Arnedillo D., Roma M. G. Ursodeoxycholic Acid for the Management of Drug-induced Liver Injury: Role of Hepatoprotective and Anti-cholestatic Mechanisms. Journal of clinical and translational hepatology. 2025; 13 (2): 162-168. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00325>.
22. Bessone F., Hillotte G. L., Ahumada N., Jaureguizar F., Medeot A. C., Roma M. G. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. Seminars in liver disease. 2024; 44 (1): 1-22. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779520>.

#### Сведения об авторах:

**Съемщикова Юлия Павловна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; педиатр, гастроэнтеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, бульвар Гагарина, 4; [jsemshikova@mail.ru](mailto:jsemshikova@mail.ru)

**Бокова Татьяна Алексеевна**, д.м.н., доцент, руководитель отделения педиатрии, заведующая кафедрой детских болезней факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; [bt2304@mail.ru](mailto:bt2304@mail.ru)

**Толмачева Ольга Петровна**, гематолог, онколог отделения онкогематологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, бульвар Гагарина, 4; [olgatolirk@yandex.ru](mailto:olgatolirk@yandex.ru)

**Козлов Юрий Андреевич**, д.м.н., член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, бульвар Гагарина, 4; [igodkb@igodkb.ru](mailto:igodkb@igodkb.ru)

**Умнова Светлана Юрьевна**, онколог, гематолог отделения онкогематологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская государственная областная детская клиническая больница»; Россия, 664003, Иркутск, бульвар Гагарина, 4; [irk.oncogem@mail.ru](mailto:irk.oncogem@mail.ru)

**Барзунова Татьяна Владимировна**, ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; [barzunova\\_t@mail.ru](mailto:barzunova_t@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Julia P. Semshchikova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; Pediatrician, Gastroenterologist, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarina Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia; [jmsmshikova@mail.ru](mailto:jmsmshikova@mail.ru)

**Tatyana A. Bokova**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Head of the Department of Pediatric Diseases, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky; 61/2 Schepkina str., Moscow, 129110, Russia; [bt2304@mail.ru](mailto:bt2304@mail.ru)

**Yury A. Kozlov**, Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarina Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia; [igodkb@igodkb.ru](mailto:igodkb@igodkb.ru)

**Olga P. Tolmacheva**, hematologist, oncologist of the Department of Hematology, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarina Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia; [olgatolirk@yandex.ru](mailto:olgatolirk@yandex.ru)

**Svetlana Yu. Umnova**, oncologist, hematologist of the Department of Oncohematology, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital; 4 Gagarina Boulevard, Irkutsk, 664003, Russia; [irk.oncogem@mail.ru](mailto:irk.oncogem@mail.ru)

**Tatyana V. Barzunova**, Assistant of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; [barzunova\\_t@mail.ru](mailto:barzunova_t@mail.ru)

Поступила/Received 03.02.2026

Поступила после рецензирования/Revised 05.03.2026

Принята в печать/Accepted 07.03.2026