

Модель прогнозирования риска развития лекарственного поражения печени на фоне терапии фавипиравиром

*Ю. В. ШЕВЧУК^{1,2}, И. В. СЫЧЕВ^{2,3}, А. В. КРЮКОВ^{1,2}, И. И. ТЕМИРБУЛАТОВ²,
К. Б. МИРЗАЕВ², Н. П. ДЕНИСЕНКО², Ш. П. АБДУЛЛАЕВ², С. Н. ТУЧКОВА²,
В. И. ВЕЧОРКО^{1,2}, О. В. АВЕРКОВ¹, Д. А. СЫЧЕВ²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия

Резюме

Фавипиравир — противовирусный препарат, получивший широкое распространение для этиотропного лечения COVID-19. По данным ряда исследований, частота развития нежелательных реакций при терапии фавипиравиром достигает 93%, а наиболее частой нежелательной реакцией является повышение уровня ферментов печени в крови. **Цель.** Изучение влияния гендерно-возрастных, клинико-анамнестических и фармакогенетических факторов на развитие лекарственного поражения печени при терапии фавипиравиром у госпитализированных пациентов с COVID-19. **Материал и методы.** В исследование было включено 150 госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих терапию препаратом фавипиравир. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 — 31 человек, у которых на фоне терапии фавипиравиром развилось повышение уровня аланиновой трансаминазы, кратное двум верхним границам нормы и более, группа 2 (контрольная) — 119 человек, у которых не развилось данной нежелательной реакции. У пациентов обеих групп был проведен ретроспективный анализ историй болезней, а также у 14 пациентов группы 1 и у 71 пациента группы 2 было проведено фармакогенетическое исследование. На основании полученных данных изучена ассоциация клинических, лабораторных, фармакологических и фармакогенетических показателей с развитием лекарственного поражения печени при терапии фавипиравиром. **Результаты.** В группе пациентов с развитием лекарственного поражения печени достоверно чаще, чем в группе контроля, встречались лица более молодого возраста ($60,48 \pm 15,93$ и $66,38 \pm 14,23$ лет соответственно, $p=0,047$), с более низким уровнем лимфоцитов в крови ($1,103 \pm 0,644$ и $1,537 \pm 1,866 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, $p=0,022$) и более высоким уровнем интерлейкина-6 ($288,019 \pm 344,794$ и $152,490 \pm 274,67$ пг/мл соответственно, $p=0,045$), а также получавших терапию цефалоспорином (ОШ=4,891, ДИ=1,610–14,862, $\chi^2=9,047$, $p=0,003$), бета-адреноблокаторами (ОШ=0,416, ДИ=0,177–0,978, $\chi^2=4,190$, $p=0,041$), диуретиками (ОШ=0,328, ДИ=0,107–1,006, $p=0,043$), ингибиторами интерлейкина (ОШ=4,891, ДИ=1,610–14,862, $\chi^2=9,047$, $p=0,003$) и которым проводилось повторное введение ингибиторов интерлейкина (ОШ=6,884, ДИ=2,609–18,168, $\chi^2=18,048$, $p=0,000$). **Выводы.** Более молодой возраст, более низкий уровень лимфоцитов и более высокий уровень интерлейкина-6 в крови, а также сопутствующая терапия цефалоспорином, бета-адреноблокаторами, диуретиками и ингибиторами интерлейкина, в том числе повторное введение ингибиторов интерлейкина, повышают вероятность развития лекарственного поражения печени при терапии фавипиравиром. Вследствие этого необходимо учитывать эти факторы при назначении терапии фавипиравиром, проводить более тщательный мониторинг клинико-лабораторных показателей поражения печени и разрабатывать персонализированные подходы к лечению пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; фавипиравир; гепатотоксичность; нежелательные реакции; предикторы нежелательных реакций; фармакогенетическое исследование; клиническое исследование

Для цитирования: Шевчук Ю. В., Сычев И. В., Крюков А. В., Темирбулатов И. И., Мирзаев К. Б., Денисенко Н. П., Абдуллаев Ш. П., Тучкова С. Н., Вечорко В. И., Аверков О. В., Сычев Д. А. Модель прогнозирования риска развития лекарственного поражения печени на фоне терапии фавипиравиром. *Антибиотики и химиотер.* 2024; 69 (9–10): 47–55. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-47-55>. EDN: DULHEZ.

A Model for Predicting the Risk of Developing Drug-Induced Liver Injury During Therapy with Favipiravir

*YULIYA V. SHEVCHUK^{1,2}, IVAN V. SYCHEV^{2,3}, ALEXANDER V. KRYUKOV^{1,2},
ILYAS I. TEMIRBULATOV², KARIN B. MIRZAEV², NATALIA P. DENISENKO²,

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: ju-viktorovna@yandex.ru



*Correspondence to:
E-mail: ju-viktorovna@yandex.ru

EDN: DULHEZ



Abstract

Favipiravir is an antiviral drug that has become widely used for the etiotropic treatment of COVID-19. According to a number of studies, the incidence of adverse reactions during favipiravir therapy reaches 93%, and the most common adverse reaction is an increase in the level of liver enzymes in the blood. *The aim* was to study the influence of gender-age, clinical-anamnestic and pharmacogenetic factors on the development of drug-induced liver injury during favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Material and methods.* The study included 150 hospitalized patients with COVID-19 receiving favipiravir therapy. Patients were divided into 2 groups: group 1 — 31 patients who developed an increase in alanine transaminase levels multiple of two upper limits of normal or more against the background of favipiravir therapy; group 2 (control) — 119 patients who did not develop this adverse reaction. A retrospective analysis of case histories was performed in patients of both groups, and a pharmacogenetic study was performed in 14 patients of group 1 and 71 patients of group 2. Based on the data obtained, the association of clinical, laboratory, pharmacological, and pharmacogenetic parameters with the development of drug-induced liver injury during favipiravir therapy was studied. *Results.* There were significantly more younger individuals in the group of patients who developed drug-induced liver injury than in the control group (60.48 ± 15.93 and 66.38 ± 14.23 years respectively, $P=0.047$), with a lower level of lymphocytes in the blood (1.103 ± 0.644 and $1.537 \pm 1.866 \cdot 10^9/l$ respectively, $P=0.022$) and a higher level of interleukin-6 (288.019 ± 344.794 and 152.490 ± 274.67 pg/ml respectively, $P=0.045$), as well as those receiving cephalosporin therapy (OR=4.891, CI=1.610–14.862, $\chi^2=9.047$, $P=0.003$), beta-blockers (OR=0.416, CI=0.177–0.978, $\chi^2=4.190$, $P=0.041$), diuretics (OR=0.328, CI=0.107–1.006, $P=0.043$), interleukin inhibitors (OR=4.891, CI=1.610–14.862, $\chi^2=9.047$, $P=0.003$) and those who underwent repeated administration of interleukin inhibitors (OR=6.884, CI=2.609–18.168, $\chi^2=18.048$, $P=0.000$). *Conclusions.* Younger age, lower lymphocyte counts, and higher interleukin-6 levels in the blood, as well as concomitant therapy with cephalosporins, beta-blockers, diuretics, and interleukin inhibitors, including repeated administration of interleukin inhibitors, increase the likelihood of developing drug-induced liver injury during favipiravir therapy. Therefore, it is necessary to take these factors into account when prescribing favipiravir therapy, conduct more careful monitoring of clinical and laboratory indicators of liver damage, and develop personalized approaches to the treatment of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; favipiravir; hepatotoxicity; adverse reactions; adverse reaction predictors; pharmacogenetic study; clinical trial

For citation: Shevchuk Yu. V., Sychev I. V., Kryukov A. V., Temirbulatov I. I., Mirzaev K. B., Denisenko N. P., Abdullaev Sh. P., Tuchkova S. N., Vechorko V. I., Averkov O. V., Sychev D. A. A model for predicting the risk of developing drug-induced liver injury during therapy with favipiravir. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (9–10): 47–55. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-47-55>. EDN: DULHEZ.

Введение

Пандемия COVID-19 привела к необходимости поиска эффективных препаратов для этиотропной терапии данного заболевания. Фавипиравир — противовирусный препарат, одобренный для лечения лёгкой и средней степени тяжести коронавирусной инфекции и получивший широкое распространение в клинической практике. Однако имеется мало данных о его безопасности, фармакокинетических свойствах и лекарственном взаимодействии при лечении COVID-19.

Существуют исследования, посвящённые характеру и распространённости нежелательных реакций при использовании фавипиравира для лечения коронавирусной инфекции. Так, согласно данным ряда исследований, распространённость нежелательных реакций при терапии фавипиравиром составила от 11,9 до 93% [1, 2]. По данным проспективного обсервационного исследования, проведённого в Турции, наиболее частой нежелательной реакцией стали признаки токсического поражения печени, распространённость которых составила 38,7% [3]. Данные систематического обзора и метаанализа также подтверждают, что наибольшую распространённость

среди всех выявленных нежелательных реакций имеет повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) [4], являющееся одним из признаков поражения печени.

В связи с широкой распространённостью лекарственного поражения печени (ЛПП) при терапии фавипиравиром, необходимо дальнейшее изучение его безопасности и разработка методов персонализированного подхода при его использовании у пациентов с COVID-19.

Фавипиравир является пролекарством и подвергается фосфорилированию и рибозилированию с образованием активного метаболита рибофуранозил-5'-трифосфат фавипиравира, который блокирует РНК-зависимую РНК полимеразу вируса COVID-19 [5]. Дальнейший метаболизм происходит под действием альдегидоксидазы (АОХ) и, в меньшей степени, ксантинооксидазы (ХАО) с образованием неактивного метаболита Т-705М, выводящегося почками [6]. По этой причине, полиморфизм генов, кодирующих данные ферменты, может оказывать влияние на фармакокинетику фавипиравира.

Фермент альдегидоксидаза имеет широкую субстратную специфичность, в связи с чем ряд ле-

карственных препаратов подвергается метаболизму под его действием [7, 8], вследствие этого их совместное применение с фавипиравиром может вызывать клинически значимые лекарственные взаимодействия. Так, применение субстрата альдегидоксидазы метотрексата, метаболизирующегося под её действием до неактивного метаболита, совместно с ингибиторами альдегидоксидазы приводит к его гепатотоксическому действию [9]. Приведённые выше данные свидетельствуют, что при терапии фавипиравиром необходимо учитывать генетические особенности пациентов и соответствующую лекарственную терапию.

Цель — изучить влияние гендерно-возрастных, клиничко-анамнестических и фармакогенетических факторов на развитие лекарственного поражения печени при терапии фавипиравиром у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проспективное обсервационное открытое исследование типа «случай–контроль».

Клиническая база и продолжительность исследования. Исследование проводилось в период с ноября 2021 г. по февраль 2022 г. на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы.

Этическая экспертиза. Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 15 от 16.10.21). От всех пациентов или их законных представителей было получено добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии включения. Установленный диагноз новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (U07.1; U07.2 по МКБ), подписанное добровольное информированное согласие, длительность госпитализации >48 ч, использование фавипиравира в качестве этиотропной терапии.

Критерии не включения. Противопоказания к назначению фавипиравира — тяжёлая печёночная недостаточность (класс С по Чайлд–Пью), почечная недостаточность тяжёлой или терминальной степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин/1,73 м²), беременность, период грудного вскармливания.

Методология исследования. Всего в исследование было включено 150 пациентов, 85 из которых было проведено молекулярно-генетическое тестирование. Возраст всех пациентов составил от 21 до 94 лет, средний возраст — 65,16±14,7 лет. Из них 57 (38%) мужчин со средним возрастом 65,43±15 лет, и 93 (62%) женщины со средним возрастом 65,16±14,73 лет.

Подбор режима дозирования препарата производился в зависимости от массы тела пациента, согласно инструкции к лекарственному препарату: для пациентов с массой тела менее 75 кг — по 1600 мг два раза в день в первые сутки, далее — 600 мг два раза в день, для пациентов с массой тела более 75 кг — по 1800 мг два раза в день в первые сутки, далее — по 800 мг два раза в день.

В дальнейшем, с учётом цели исследования, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная, $n=31$) — у пациентов которой на фоне терапии фавипиравиром возникло повышение уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ), кратное двум и более верхним границам нормы, из них 21 (67,74%) женщина, средний возраст которых составил 65,21±14,95 лет, а также 10 (32,26%) мужчин, средний возраст —

65,43±15 лет; 2-я группа (контрольная, $n=119$) — у пациентов которой не возникло ЛПП на фоне терапии фавипиравиром, из них 72 (60,5%) женщины со средним возрастом 65,17±14,79 лет и 47 (39,5%) мужчин со средним возрастом 65,32±14,59 лет.

Молекулярно-генетическое исследование. Для оценки влияния генетических маркеров были выбраны полиморфизмы гена альдегидоксидазы (AOX1), участвующей в метаболизме фавипиравира и имеющей клинически значимые полиморфизмы. Также на базе отдела биоинформатики Института биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича был проведён дополнительный *in silico* поиск генов-кандидатов. Для этого использовалась компьютерная программа PASS 2022, которая по структурной формуле лекарственно-подобного органического соединения предсказывает профиль его биологической активности с применением оригинального алгоритма анализа взаимосвязей «структура–активность». С помощью данной программы было спрогнозировано, что фавипиравир является субстратом CYP1A2. На основании этого для генотипирования дополнительно были выбраны полиморфизмы гена CYP1A2.

У пациентов был произведён забор 10 мл венозной крови для последующего генотипирования. Генотипирование проводилось на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Образцы хранились при –80°C вплоть до момента экстракции ДНК. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Corb для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). Определение носительства однонуклеотидных полиморфизмов гена AOX1 (AG rs55754655, AG rs10931910) проводилось методом аллель-специфической ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с использованием коммерческих наборов «TaqMan® SNP Genotyping Assays» и Taq-Man Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США) для гена AOX1 и набора реагентов для амплификации ДНК в молекулярно-генетических исследованиях (ООО «ТестГен», Россия) для гена CYP1A2, согласно инструкции производителя. В каждую пробу вносилось 20 нг очищенной геномной ДНК исследуемых образцов. Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 10 мин, затем денатурация при 95°C — 15 с и отжиг при 60°C — 1 мин в течение 49 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC.

Статистическая обработка. При статистической обработке полученных результатов использовался стандартный пакет прикладных программ StatSoft Statistica 10.0 (США). Для оценки нормальности распределения количественных данных использовались графический (гистограмма частот) и расчётный методы Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Учитывая нормальность распределения количественных данных, они были выражены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для анализа межгрупповых различий количественных признаков использовался *t*-тест Стьюдента.

Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и процентов (%). Для выявления межгрупповых различий частот качественных параметров и оценки их статистической значимости использовался тест χ^2 (хи-квадрат Пирсона). При малом числе наблюдений рассчитывался точный тест Фишера. Для оценки корреляции между изучаемыми параметрами рассчитывалось отношение шансов (OR) развития события с 95% доверительным интервалом (ДИ). Распределение частот генотипов всех изученных полиморфных маркеров соответствовало равновесию Харди–Вайнберга. Также был проведён многофакторный регрессионный анализ для выявления предикторов, связанных с развитием лекарственного поражения печени на фоне терапии препаратом фавипиравир. Значимость выявленных различий и корреляций во всех видах анализа принималась на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Гендерно-возрастная характеристика. При анализе демографических данных было выявлено, что возраст пациентов между изучаемыми группами имел статистически значимые различия ($p=0,046$). В группе пациентов с лекарственным поражением печени средний возраст составил $60,48 \pm 15,93$ лет относительно пациентов группы контроля, где средний возраст составил $66,38 \pm 14,23$ лет. При этом группы были сопоставимы по гендерной принадлежности ($\chi^2=0,547$, $p=0,460$) (табл. 1).

Анамнестические характеристики. Согласно данным анамнеза, группы были сопоставимы по времени начала заболевания и по имеющимся в прошлом нежелательным реакциям при терапии лекарственными препаратами любых групп (см. табл. 1).

Клинические характеристики. При проведении анализа клинических характеристик было выявлено, что у пациентов с энцефалопатией достоверно реже развивается ЛПП, других статистически значимых различий не обнаружилось (см. табл. 1).

Лабораторные данные. Анализ показателей общего анализа крови до начала терапии фавипиравиром показал, что уровень лимфоцитов в группе с ЛПП был достоверно ниже, чем в группе контроля, а при анализе показателей биохимического анализа крови была выявлена статистически значимая разница в уровне ИЛ-6 и общего билирубина (табл. 2). Других различий, имеющих статистическую значимость, не наблюдалось.

Лекарственная терапия. При анализе патогенетической лекарственной терапии COVID-19 было выявлено, что совместное назначение ин-

Таблица 1. Сравнение клинических характеристик
Table 1. Comparison of clinical characteristics

Характеристики	Количество пациентов, чел.		Критерии достоверности (p, χ^2)	Отношение шансов (95% ДИ)
	основная группа (группа 1), $n=31$	группа контроля (группа 2), $n=119$		
Возраст, лет	$60,48 \pm 15,93$	$66,38 \pm 14,23$	0,047**	—
Индекс массы тела, кг/м ²	$29,71 \pm 5,71$	$28,46 \pm 5,70$	0,277	—
Нежелательные реакции в анамнезе	4 (12,9%)	10 (8,4%)	0,443*	1,615 (0,470–5,545)
Тяжесть состояния				
Средняя	19 (61,29%)	74 (62,18%)	0,927 0,008	0,963 (0,427–2,169)
Тяжёлая	11 (35,48%)	34 (28,57%)	0,454 0,560	1,375 (0,596–3,173)
Крайне тяжёлая	1 (3,23%)	11 (9,24%)	0,271* —	0,327 (0,041–2,637)
Коморбидность	22 (70,97%)	96 (80,67%)	0,240 1,380	0,586 (0,238–1,439)
Сердечно-сосудистые заболевания	21 (67,74%)	90 (75,63%)	0,372 0,795	0,677 (0,286–1,602)
Ишемическая болезнь сердца	8 (25,81%)	49 (41,18%)	0,116 2,466	0,497 (0,205–1,202)
Хроническая сердечная недостаточность	4 (12,9%)	16 (13,45%)	0,937* —	0,954 (0,295–3,087)
Артериальная гипертензия	18 (58,06%)	89 (74,79%)	0,067 3,364	0,467 (0,205–1,065)
Сахарный диабет	8 (25,81%)	29 (24,37%)	0,869 0,027	1,079 (0,436–2,673)
Ожирение	12 (38,71%)	32 (26,89)	0,198 1,657	1,717 (0,750–3,932)
Хроническая болезнь почек	1 (3,23%)	11 (9,24%)	0,271* —	0,327 (0,041–2,637)
Активный рак (диагностированный менее, чем за 6 мес. до включения в исследование)	1 (3,23%)	16 (13,45%)	0,110* —	0,215 (0,027–1,685)
Энцефалопатия	6 (19,35%)	58 (48,74%)	0,003** 8,681	0,252 (0,097–0,660)

Примечание. ОШ — отношение шансов. Здесь и в табл. 2–5: ДИ — доверительный интервал; p — уровень значимости; χ^2 — критерий согласия Пирсона. * — значение p было сопоставимо с точным критерием Фишера. ** — различия статистически значимы.

Note. OR — odds ratio (OR). Here and tables 2–5: CI — confidence interval (CI); P — significance level; χ^2 — Pearson's chi-squared test. * — The P -value was comparable with Fisher's exact test. ** — Differences are statistically significant.

Таблица 2. Сравнение лабораторных данных основной и контрольной групп

Table 2. Comparison of laboratory data of the main and control groups

Показатели общего и биохимического анализов крови	Основная группа (группа 1) <i>n</i> =31	Группа контроля (группа 2) <i>n</i> =119	Уровень значимости, <i>p</i>
Уровень гемоглобина, г/л	134,645±16,940	131,975±19,743	0,492
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	7,543±4,521	7,115±4,437	0,352
Абсолютное количество нейтрофилов, 10 ⁹ /л	4,669±3,040	4,824±3,034	0,806
Абсолютное количество лимфоцитов, 10 ⁹ /л	1,103±0,644	1,537±1,866	0,022**
Аланиновая трансаминаза, МЕ/л	41,048±31,192	31,290±29,123	0,104
Аспарагиновая трансаминаза, МЕ/л	51,468±38,753	40,496±24,864	0,056
Коэффициент де Ритиса	1,400±0,500	1,555±0,790	0,302
Билирубин общий, мкмоль/л	9,107±5,434	16,783±26,267	0,000**
Глюкоза, ммоль/л	7,013±2,556	8,640±12,422	0,478
Креатинин, мкмоль/л	96,981±20,348	96,993±25,892	0,998
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	363,021±174,659	325,070±148,582	0,280
Ферритин, мг/моль	509,233±356,695	416,288±362,538	0,224
Интерлейкин-6, пг/мл	288,019±344,794	152,490±274,674	0,045**
Прокальцитонин, нг/мл	0,418±1,443	0,494±2,241	0,863
С-реактивный белок, мг/л	81,726±71,607	61,409±64,475	0,134
D-димер, нг/мл	1103,376±1780,984	1471,767±1975,052	0,355

Таблица 3. Сравнение патогенетической лекарственной терапии COVID-19

Table 3. Comparison of pathogenetic drug therapy for COVID-19

Характеристики	Количество пациентов, чел.		Критерии достоверности (<i>p</i> , χ^2)	Отношение шансов (95% ДИ)
	основная группа (группа 1), <i>n</i> =31	группа контроля (группа 2), <i>n</i> =119		
Глюкокортикостероиды	22 (70,97%)	71 (59,66%)	0,248 1,334	1,653 (0,701–3,896)
Ингибиторы янус-киназ	16 (51,61%)	48 (40,34%)	0,258 1,278	1,578 (0,713–3,490)
Моноклональные антитела	4 (12,9%)	11 (9,24%)	0,545* —	1,455 (0,430–4,925)
Ингибиторы интерлейкина	27 (87,1%)	69 (57,98%)	0,003** 9,047	4,891 (1,610–14,862)
Повторное введение ингибиторов интерлейкина	12 (38,71%)	10 (8,4%)	0,000** 18,048	6,884 (2,609–18,168)
Эноксапарин натрия	30 (96,77%)	112 (94,12%)	0,558 0,344	1,875 (0,222–15,836)

гибиторов интерлейкина с фавипиравиром, а также их повторное введение достоверно повышает вероятность ЛПП (табл. 3).

Анализ лекарственной терапии, применяемой для лечения сопутствующих заболеваний, показал, что совместное применение бета-адреноблокаторов и диуретических препаратов, а также антибактериальных препаратов из группы цефалоспоринов достоверно повышает риск развития ЛПП (табл. 4).

Генетические данные. При проведении анализа результатов молекулярно-генетического исследования нами не было выявлено статистически значимых различий в риске развития ЛПП в зависимости от имеющегося у пациента генотипа (табл. 5).

Клинические исходы. Средняя продолжительность госпитализации в 1-й группе составила 13,484±8,140 койко-дней, во 2-й группе — 9,345±7,577 койко-дней, в группе с ЛПП продолжительность госпитализации была достоверно больше ($p=0,008$).

Многофакторный логистический регрессионный анализ. С целью определения набора факторов, в наибольшей степени связанных с вероятностью развития ЛПП на фоне терапии фавипиравиром, выполнена процедура многофакторной логистической регрессии. В структуре многофакторной модели при пошаговом включении и исключении остался единственный положительный предиктор в виде совместного с фавипиравиром применения ингибиторов интерлейкина в схемах медикаментозной терапии COVID-19. Отрицательные результаты не исключают наличия связи между факторами по причине небольшого объема выборки.

Обсуждение

Частота развития нежелательных реакций при терапии фавипиравиром, согласно исследованиям, достигает 93% [2]. Одной из наиболее частых нежелательных реакций при терапии фавипиравиром является повышение активно-

Таблица 4. Сравнение лекарственной терапии сопутствующих заболеваний
Table 4. Comparison of drug therapy for concomitant diseases

Характеристики	Количество пациентов, чел.		Критерии достоверности (p, χ^2)	Отношение шансов (95% ДИ)
	основная группа (группа 1), $n=31$	группа контроля (группа 2), $n=119$		
Статины	9 (29,03%)	45 (37,82%)	0,364 0,823	0,673 (0,285–1,589)
Бета-адреноблокаторы	9 (29,03%)	59 (49,58%)	0,041** 4,190	0,416 (0,177–0,978)
Блокаторы кальциевых каналов	4 (12,9%)	26 (21,85%)	0,267* —	0,530 (0,170–1,651)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	5 (16,13%)	34 (28,57%)	0,160 1,979	0,481 (0,171–1,355)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	5 (16,13%)	25 (21,01%)	0,545 0,366	0,723 (0,252–2,074)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	4 (12,9%)	14 (11,76%)	0,862* —	1,111 (0,338–3,649)
Диуретики	4 (12,9%)	37 (31,09%)	0,043** —	0,328 (0,107–1,006)
Салицилаты	5 (16,13%)	20 (16,81%)	0,928 0,008	0,952 (0,326–2,778)
Бета-лактамы антибактериальные препараты	18 (58,06%)	51 (42,86%)	0,130 2,290	1,846 (0,829–4,111)
Пенициллины	3 (9,68%)	25 (21,01%)	0,149* —	0,403 (0,113–1,434)
Цефалоспорины	16 (51,61%)	25 (21,01%)	0,001** 11,597	4,011 (1,747–9,208)
Карбапенемы	1 (3,23%)	6 (5,04%)	0,669* —	0,628 (0,073–5,416)
Фторхинолоны	2 (6,45%)	5 (4,2%)	0,597* —	1,572 (0,290–8,519)
Нестероидные противовоспалительные средства	12 (38,71%)	34 (28,57%)	0,276 1,189	1,579 (0,692–3,603)

Таблица 5. Сравнение лекарственной терапии сопутствующих заболеваний
Table 5. Comparison of drug therapy for concomitant diseases

Характеристики	Генотип	Количество пациентов, чел.		Критерии достоверности (p, χ^2)	Отношение шансов (95% ДИ)
		основная группа (группа 1), $n=31$	группа контроля (группа 2), $n=119$		
AOX1 (rs55754655) A>G	AA	13 (92,86%)	59 (83,1%)	0,354 0,860	2,644 (0,315–22,173)
	AG	1 (7,14%)	12 (16,9%)	0,354* —	0,378 (0,045–3,172)
	GG	0	0	—	—
AOX1 (rs10931910) A>G	AA	7 (50%)	18 (25,35%)	0,064 3,422	2,944 (0,908–9,546)
	AG	5 (35,71%)	41 (57,75%)	0,131 2,286	0,407 (0,124–1,337)
	GG	2 (14,29%)	12 (16,9%)	0,809* —	0,819 (0,162–4,143)
CYP1A2*F1 (rs762551) C>T	AA	6 (42,86%)	39 (54,93%)	0,408 0,684	0,615 (0,193–1,957)
	AC	7 (50%)	28 (39,44%)	0,463 0,539	1,536 (0,486–4,853)
	CC	1 (7,14%)	4 (5,63%)	0,826* —	1,288 (0,133–12,476)

сти трансаминаз, свидетельствующее о поражении печени [3]. В литературе имеются сообщения и о других нежелательных реакциях, таких как желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея), гипергликемия и гиперурикемия [10]. В связи с этим возникает не-

обходимость в разработке персонализированного подхода для своевременного прогнозирования развития осложнений при использовании фавипиравира для лечения пациентов с COVID-19. Имеющиеся научные работы в этой области немногочисленны.

Согласно данным клинических рекомендаций по лекарственному поражению печени у взрослых, предрасполагающими к развитию идиосинкразического лекарственного поражения печени являются следующие факторы: возраст, пол, беременность, истощение, ожирение и сахарный диабет, а также ЛПП в анамнезе [11].

По данным одного проспективного исследования, проведенного в 2020–2021 гг. в Японии, возраст пациентов, получавших фавипиравир, не влиял на распространенность возникновения нежелательных реакций, за исключением повышения уровня АЛТ, которое достоверно чаще отмечалось у пациентов более молодого возраста [12]. В нашем исследовании мы также выявили, что пациенты, которые имели в среднем более молодой возраст, оказались больше подвержены развитию ЛПП, чем пациенты, у которых не развилось данной нежелательной реакции. Совместно с этим нами не было выявлено влияния половой принадлежности на повышение риска развития ЛПП.

В проведенном нами исследовании была выявлена связь между уровнем лимфоцитов и ИЛ-6 до начала терапии фавипиравиром с риском развития ЛПП: более низкий уровень лимфоцитов и более высокий уровень ИЛ-6 встречались достоверно чаще в группе с ЛПП. Как известно, для течения COVID-19 характерна ассоциация с активно происходящими процессами воспаления [13]. Факторы, ответственные за воспаление, в частности ИЛ-6, снижает активность и экспрессию ферментов системы цитохрома в печени, что приводит к изменению метаболизма препаратов [14, 15], это может повысить риск возникновения нежелательных реакций при фармакотерапии пациентов с COVID-19. Стойкое снижение количества лимфоцитов является одним из маркеров развития более тяжелого течения COVID-19 и также ассоциируется с активно происходящими процессами воспаления [16, 17].

В клинических рекомендациях по ЛПП у взрослых выделены препараты, повышающие риск развития ЛПП, к ним относятся: антибактериальные препараты, противогрибковые препараты системного действия, относящиеся к группе азолов, статины, нестероидные противовоспалительные средства, ацетилсалициловая кислота, антигипертензивные средства, среди которых выделяют некоторые бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов [11]. Мы выявили, что совместная терапия бета-адреноблокаторами и фавипиравиром достоверно повышают риск развития ЛПП.

Антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов, в частности, наиболее часто используемый цефтриаксон может приводить к ЛПП [18,

19]. В нашем исследовании была выявлена ассоциация с более частым развитием ЛПП у пациентов, получающих терапию антибактериальными препаратами из группы цефалоспоринов совместно с фавипиравиром. Также мы выявили более высокий риск развития ЛПП у пациентов, получающих диуретическую терапию, однако данная закономерность требует дальнейшего изучения.

Согласно данным различных клинических исследований, самой распространенной НР при терапии ингибиторами ИЛ было поражение печени, проявляющееся повышением активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, встречаемость которой составила от 3,7 до 35,8% [20–27]. В связи с этим, совместная терапия фавипиравиром с этой группой препаратов может повышать риск токсического действия на печень. Мы выявили, что при терапии фавипиравиром совместно с ингибиторами ИЛ достоверно повышается риск развития ЛПП.

Ограничения исследования. Ограничениями данного исследования были: небольшой объем выборки, в связи с чем некоторые возможные клинически значимые ассоциации между факторами не могли быть доказаны статистическими методами, ограниченное число генов-кандидатов и аллельных вариантов в анализе, ограниченный период наблюдения. Исследование соответствовало по дизайну типу «случай–контроль» и имеет соответствующие для данного типа исследования недостатки.

Заключение

В результате анализа взаимосвязи развития ЛПП при терапии фавипиравиром с гендерно-возрастными, клинико-анамнестическими, лабораторными показателями и сопутствующей лекарственной терапией было выявлено, что у пациентов, имеющих в среднем более молодой возраст, более низкий уровень лимфоцитов, более высокий уровень ИЛ-6, а также получающих терапию антибактериальными препаратами из группы цефалоспоринов, бета-адреноблокаторами, диуретиками и ингибиторами ИЛ достоверно чаще развивалось ЛПП. Полученные данные свидетельствуют, что при назначении терапии фавипиравиром необходимо оценивать эти факторы и проводить более тщательный и детальный мониторинг клинических и лабораторных признаков поражения печени у данных групп пациентов, а в дальнейшей перспективе — разрабатывать методику персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов с COVID-19.

Финансирование. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика го-

сударственного задания «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования нежелательных лекарственных ре-

акций у пациентов с COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования» (ЕГИСУ НИОКТР №122021800321-2).

Литература/References

1. Reddy P K., Patil S., Khobragade A., Balki A., Raj A., Kalikar M. et al. Evaluation of the safety and efficacy of favipiravir in adult Indian patients with mild-to-moderate COVID-19 in a real-world setting. *Int J Gen Med.* 2022; 15: 4551–4563. doi: 10.2147/IJGM.S349241.
2. Shinkai M., Tsushima K., Tanaka S., Hagiwara E., Tarumoto N., Kawada I. et al. Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2021; 10 (4): 2489–2509. doi: 10.1007/s40121-021-00517-4.
3. Tukenmez Tigen E., Erturk Sengel B., Ozben B., Perk Gurun H., Balcan B., Bilgili B. et al. The safety and adverse event profile of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients, Turkey. *J Infect Dev Ctries.* 2023; 17 (11): 1549–1555. doi: 10.3855/jidc.18041.
4. Hung D. T., Ghula S., Aziz J. M.A., Makram A. M., Taufik G. M., Abozaid A. A. et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. *Int J Infect Dis.* 2022; 120: 217–227. doi: 10.1016/j.ijid.2022.04.035.
5. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020; 209: 107512. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
6. Madelain V., Nguyen T. H., Olivo A., de Lamballerie X., Guedj J., Taburet A. M. et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55 (8): 907–923. doi: 10.1007/s40262-015-0364-1.
7. Dalvie D., Di L. Aldehyde oxidase and its role as a drug metabolizing enzyme. *Pharmacol Ther.* 2019; 201: 137–180. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.05.011.
8. Cheshmazar N., Dastmalchi S., Terao M., Garattini E., Hamzeh-Mivehroud M. Aldehyde oxidase at the crossroad of metabolism and pre-clinical screening. *Drug Metab Rev.* 2019 Nov; 51 (4): 428–452. doi: 10.1080/03602532.2019.1667379.
9. Moriyama A., Ueda H., Narumi K., Asano S., Furugen A., Saito Y. et al. Contribution of aldehyde oxidase to methotrexate-induced hepatotoxicity: in vitro and pharmacoeconomic approaches. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2024; 20 (5): 399–406. doi: 10.1080/17425255.2024.2352453.
10. Ruzhentsova T. A., Osheshnyuk R. A., Soluyanov T. N., Dmitrikova E. P., Mustafaev D. M., Pokrovskiy K. A. et al. Phase 3 trial of coronavir (favipiravir) in patients with mild to moderate COVID-19. *Am J Transl Res.* 2021; 13 (11): 12575–12587. doi: 10.2139/ssrn.3696907.
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых, 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/747_1?ysclid=lm9n3chyyg835121911. Ссылка активна на: 01.05.2024. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Drug-induced liver damage (DILD) in adults, 2022. Dostupno po: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/747_1?ysclid=lm9n3chyyg835121911. Ssylka aktivna na: 01.05.2024. (in Russian)]
12. Yanagisawa K., Takara K., Suga H., Saito A., Hayashi T., Igarashi T. et al. The assessment of the efficacy and safety of favipiravir for patients with SARS-CoV-2 infection: a multicenter non-randomized, uncontrolled single-arm prospective study. *Intern Med.* 2022; 61 (21): 3197–3204. doi: 10.2169/internalmedicine.9691-22.
13. Merad M., Blish C. A., Sallusto E., Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022; 375 (6585): 1122–1127. doi: 10.1126/science.abm8108.
14. Stavropoulou E., Pircalabioru G. G., Bezirtoglou E. The Role of Cytochromes P450 in Infection. *Front Immunol.* 2018; 9: 89. doi: 10.3389/fimmu.2018.00089.

15. Morgan E. T. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85 (4): 434–438. doi: 10.1038/clpt.2008.302.
16. Gao Y. D., Ding M., Dong X., Zhang J. J., Kursat Azkur A., Azkur D. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021; 76 (2): 428–455. doi: 10.1111/all.14657.
17. Wang F., Nie J., Wang H., Zhao Q., Xiong Y., Deng L. et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis.* 2020; 221 (11): 1762–1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
18. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Ceftriaxone. 2021 Dec 20. [cited 2024 May 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548258/>.
19. Barman M., Al Hariri B., Rahman Mustafa A., Ambra N., Amjed I., Eid Nazzal Alharafsheh A. et al. Ceftriaxone-induced hepatotoxicity in patients with common medical infections in Qatar: A retrospective study. *Qatar Med J.* 2022; 2022 (3): 27. doi: 10.5339/qmj.2022.27.
20. Stone J. H., Frigault M. J., Serling-Boyd N. J., Fernandes A. D., Harvey L., Foulkes A. S. et al.; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (24): 2333–2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
21. Perrone F., Piccirillo M. C., Ascierto P. A., Salvarani C., Parrella R., Marata A. M. et al.; TOCIVID-19 investigators, Italy. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial. *J Transl Med.* 2020; 18 (1): 405. doi: 10.1186/s12967-020-02573-9.
22. Lescure F. X., Honda H., Fowler R. A., Lazar J. S., Shi G., Wung P. et al.; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (5): 522–532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0.
23. Hermine O., Mariette X., Porcher R., Resche-Rigon M., Tharaux P. L., Ravaut P.; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of interleukin-6 receptor antagonists in critically ill adult patients with COVID-19 pneumonia: two randomised controlled trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J.* 2022; 60 (2): 2102523. doi: 10.1183/13993003.02523-2021.
24. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D. et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 6 (2): e325–e331. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2.
25. Kyriazopoulou E., Poulakou G., Milonis H., Metallidis S., Adamis G., Tsiakos K. et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2021; 27 (10): 1752–1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z.
26. Huet T., Beaussier H., Voisin O., Jouveshomme S., Dauriat G., Lazareth I. et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (7): e393–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8.
27. Lomakin N. V., Bakirov B. A., Protsenko D. N., Mazurov V. I., Musaev G. H., Moiseeva O. M. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res.* 2021; 70 (10–12): 1233–1246. doi: 10.1007/s00011-021-01507-5.

Поступила / Received 25.08.2024

Принята в печать / Accepted 10.09.2024

Информация об авторах

Шевчук Юлия Викторовна — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ №15 им. О. М. Филатова ДЗМ», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-2289-1900

Сычев Иван Витальевич — младший научный сотрудник НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ас-

About the authors

Yuliya V. Shevchuk — Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy n.a. Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; clinical pharmacologist at the Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2289-1900

Ivan V. Sychev — Junior researcher at the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; postgradu-

пирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

Крюков Александр Валерьевич — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ №15 им. О. М. Филатова ДЗМ», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

Темирбулатов Ильяс Ильдарович — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

Мирзаев Карин Бадавинович — д. м. н., доцент, проректор по научной работе и инновациям, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

Денисенко Наталья Павловна — к. м. н., заместитель директора Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич — к. б. н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Тучкова Светлана Николаевна — младший научный сотрудник НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752

Вечорко Валерий Иванович — д. м. н., главный врач ГБУЗ «ГКБ №15 им. О. М. Филатова ДЗМ»; профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3568-5065

Аверков Олег Валерьевич — д. м. н., профессор, заместитель главного врача, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3010-755X.

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, Академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала; и. о. ректора, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680.

ate student of the Department of Faculty Therapy, National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0227-2651

Alexander V. Kryukov — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy n.a. Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Department of Clinical Pharmacology of Moscow Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-7903-2977

Ilyas I. Temirbulatov — Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy n. a. Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-1242-0833

Karin B. Mirzaev — D. Sc. in Medicine, Associate professor, Vice Rector for Research and Innovation, Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994

Natalia P. Denisenko — Ph. D. in Medicine, Deputy Director of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941

Sherzod P. Abdullaev — Ph. D. in Biology, Head of the Department of Predictive and Prognostic Biomarkers of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499

Svetlana N. Tuchkova — Junior researcher, Research Institute of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752

Valery I. Vechorko — D. Sc. in Medicine, Chief Physician of the Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O. M. Filatov; Professor of the Department of Healthcare Organization and Public Health, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3568-5065

Oleg V. Averkov — D. Sc. in Medicine, Professor, Deputy Chief Physician, Head of the Regional Vascular Center, Moscow Municipal Clinical Hospital No. 15 named after O. M. Filatov, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3010-755X

Dmitry A. Sychev — D. Sc. in Medicine, Professor, Member of the RAS, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B. E. Votchal; acting Rector, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680