

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**«МЕТОДИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ
АМИНОКИСЛОТ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО:»**

(Методические рекомендации)

Ташкент – 2025

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель Экспертного совета
Ташкентской государственной
медицинского университета д.м.н.,
профессор**

_____ **Ахмедов Х.С.**

«___» _____ **2025 г.**

З.Т. Газиев, Н.Х. Эргашев

**«МЕТОДИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ
АМИНОКИСЛОТ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО:»**

(Методические рекомендации)

Ташкент - 2025

СОСТАВИТЕЛИ:

Газиев З.Т. - доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Ташкентского государственного медицинского университета, д.м.н.

Эргашев Н.Х. - соискатель, кафедры анестезиологии и реаниматологии Ташкентского государственного медицинского университета.

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Бектемирова Н.Т. – доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ТГМУ, PhD.

Вахабов О.У. – зав. отд. Онкоурологии ТОФРСНПЦОиР, д.м.н.

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены на проблемной комиссии ТГМУ «___» ____ 2025 года. Протокол № ____
_____ **О.Р.Тешаев**

Методические рекомендации рассмотрены на Ученом Совете ТГМУ «_____» _____ 2025г. Протокол № ____
_____ **Г.А.Исмоилова**

АННОТАЦИЯ

Основополагающим направлением в современной медицине является улучшение качества жизни граждан. В современной терапии онкологических пациентов ведущее место занимает химиотерапия (ХТ). Это метод лечения злокачественных новообразований с помощью цитотоксических препаратов, угнетающих жизнедеятельность клеток опухоли.

В последнее время достигнуты значительные успехи в лечении злокачественных новообразований, что привело к улучшению качества жизни и выживаемости онкологических больных.

Однако традиционная химиотерапия (ХТ), а также новые методы лечения (таргетная терапия и иммунотерапия) сопровождаются широким спектром побочных эффектов. Осложнения ХТ представляют собой серьезные и потенциально опасные проблемы для жизни выживших от рака пациентов и порой ставят под угрозу преимущества современных методов лечения рака. Тяжесть данных осложнений зависит от ряда факторов, в том числе применяемого препарата, его дозировки и длительности применения, использования различных методик комбинированной терапии и лучевых методов, а также наличия у пациентов коморбидной патологии.

Эффективное управление химиотерапией требует междисциплинарного и скоординированного подхода, направленного на оптимизацию её результатов. Сложность и клиническая значимость нефро- и гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевыми препаратами, обуславливают необходимость тесного взаимодействия специалистов различных профилей. Ведение пациентов должно осуществляться при участии онкологов, нефрологов, реаниматологов и смежных специалистов, что позволяет обеспечить раннюю диагностику, профилактику и своевременную коррекцию осложнений на всех этапах лечения. Четкое понимание механизмов развития

токсичности и своевременная диагностика таких состояний является приоритетной задачей современной клинической медицины. Четкое понимание механизмов развития токсичности и своевременная диагностика таких состояний является приоритетной задачей современной клинической медицины.

Методические рекомендации предназначены для врачей-анестезиологов - реаниматологов и сотрудников кафедр анестезиологии и реаниматологии в медицинских институтах.

Обоснование

Рак является серьезной проблемой в области общественного здравоохранения и экономики XXI века, на которую приходится почти каждый шестой смертельный исход (16,8%) и один из четырех случаев смерти (22,8%) от неинфекционных заболеваний (НИЗ) во всем мире. Эта болезнь вызывает три из 10 глобальных преждевременных смертей от НИЗ (30,3% среди людей в возрасте от 30 до 69 лет) и является одной из трех ведущих причин смерти в этой возрастной группе в 177 из 183 стран [4].

По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2022 году зарегистрировано около 20 млн новых случаев онкологических заболеваний и 9,7 млн смертей от рака. Наиболее часто диагностируемым раком был рак лёгкого – 2,5 млн новых случаев (12,4% всех видов рака), который также занял первое место среди причин смертности (1,8 млн случаев, 18,7%) [4, 1].

Прогнозируется, что к 2050 году глобальная заболеваемость вырастет на 77% и достигнет 35 млн случаев, что обусловлено старением населения, демографическим ростом и воздействием факторов риска, включая курение, алкоголь, ожирение и загрязнение воздуха [5, 2]. Химиотерапия остаётся основным методом лечения злокачественных опухолей [3, 8], но сопровождается выраженными побочными эффектами: миелосупрессией, нефропатиями, гепатотоксичностью, гастроинтестинальными расстройствами и др. [6, 9]. Применение противоопухолевых препаратов на основе платины (например, цисплатина) ассоциировано с нефро- и гепатотоксичностью у 20–50% пациентов [7]. Исходно вовлеченные в опухолевый процесс, почки и печень наиболее уязвимы для токсического воздействия лекарственных препаратов. Нefро-и гепатотоксичность онкологических препаратов — распространённое осложнение химиотерапии. Специализированные

аминокислоты представляют собой комбинации аминокислот, витаминов и микроэлементов, разработанные для поддержки функций печени и почек при их патологии. Эти аминокислотные растворы, используемые преимущественно в парентеральном питании или в качестве адъювантной терапии, могут играть определенную роль в снижении нефро- и гепатотоксичности, индуцированной химиотерапией злокачественных новообразований. Их потенциальная эффективность связана с поддержанием метаболизма, антиоксидантной защиты и регенерации тканей почек и печени. Специализированные аминокислотные растворы, обогащённые глутамином, цистеином (НАС), L-аргинином, L-карнитином, таурином и S-аденозил-L-метионином, способны снижать нефро- и гепатотоксичность химиотерапии за счёт антиоксидантных, противовоспалительных и регенеративных свойств, улучшения микроциркуляции и синтеза NO, стабилизации мембран, активации глутатионовой детоксикации и предотвращения фиброза. Снижение токсичности метаболитов: специализированные аминокислоты способны связывать токсичные вещества (аммиак, свободные радикалы), уменьшая нагрузку на почки.

Поддержка регенерации канальцев: глутамин и ряд других аминокислот способствуют восстановлению эпителия почечных канальцев после повреждения.

Механизм гепатопротекторного действия Гепавила: данный специализированный аминокислотный раствор, согласно данным производителя, улучшает синтез белка при его дефиците и обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим и детоксикационным действием.

Однако в международных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science) отсутствуют независимые клинические публикации, посвящённые именно этому препарату.

Гепавил (LOLA/SAMe) продемонстрировал способность улучшать детоксикацию аммиака и снижать воспаление печени в неонкологических условиях. При этом данных по его применению на фоне химиотерапии крайне мало. В онкологии, где риск лекарственной гепатотоксичности особенно высок, его потенциальная роль представляется перспективной, однако требует дальнейшего клинического подтверждения. Аминокислотные растворы обладают потенциалом для снижения повреждений печени и почек при химиотерапии за счёт антиоксидантного, противовоспалительного и регенеративного эффектов.

Применение Гепавила может рассматриваться как вариант гепатопротекции, но для включения в клинические рекомендации необходимы дополнительные независимые исследования. В связи с чем, целью нашего исследования: оценить комбинированное влияние нефро- и гепатопротекторов и специализированных аминокислот на функциональное состояние печени и почек при химиотерапии рака лёгкого и обосновать их применение в качестве адъювантной терапии.

Практическая значимость: на основании полученных данных на внедрены в клиническую практику комбинированные схемы протекции, основанных на совместном применении нефро-, гепатопротекторов и специализированных аминокислот, открывает возможности для снижения частоты и выраженности осложнений химиотерапии. Такой подход позволяет уменьшить необходимость в снижении доз или прерывании лечения из-за токсичности, что особенно важно для сохранения эффективности противоопухолевой терапии.

Внедрена комплексная интенсивная терапия с использованием нефро-, гепатопротекторов и специализированных аминокислот, которая может стать новым стандартом сопроводительной терапии при раке лёгкого.

Результаты проведенного научного исследования способны послужить основой для разработки новых комплексных лекарственных средств, направленных на защиту печени и почек во время противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. Настоящая работа выполнена в формате ретро- и проспективного, одноцентрового, рандомизированного сравнительного клинического исследования с параллельными группами пациентов с верифицированным диагнозом «рак лёгкого», установленным на основании клинико-лабораторных данных, КТ с контрастированием и, при необходимости, ПЭТ-КТ. Исследование проводилось на базе Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в 2022–2025 гг.

Ретроспективная часть (n=50) основана на анализе архивного материала за январь 2022 – май 2024 гг., проспективная (n=60) проводилась с июня 2024 по декабрь 2025 гг. В исследование включено 110 пациентов в возрасте от 32 до 78 лет (средний возраст $61,9 \pm 6,5$ лет), среди которых 82 мужчины (74,5%) и 28 женщин (25,5%). Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) диагностирован у 94 пациентов (85,5%), мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ) — у 16 (14,5%). Хирургическое лечение проведено 69 больным: 67 с НМРЛ (71,2%, стадии I–IIIА по TNM) и 2 с МРЛ (7,1%, стадия I).

Все пациенты были разделены на две группы. Контрольная (ретроспективная) группа (n=50): получала стандартные схемы химиотерапии с моноорганной гепатопротекцией (эссенциале). Основная (проспективная) группа (n=60): в дополнение к стандартной терапии назначались альфа-

липоевая кислота (антиоксидант), Гептрал (гепатопротектор), а также внутривенно вводились специализированные аминокислотные растворы (Нефротект и Гепавил). В этой группе проводился расширенный мониторинг биомаркеров нефро- и гепатотоксичности.

Группы были максимально сопоставимы по ключевым клиническим и демографическим параметрам. Это обеспечено использованием единых критериев включения/исключения, идентичных схем химиотерапии, стандартных методов и частоты оценки функции почек (КК, СКФ, креатинин, мочевины) и печени (АЛТ, АСТ, билирубин и др.), а также унифицированной оценки токсичности по шкале CTCv5.0 в фиксированные временные точки.

Такой дизайн позволил объективно сравнить эффективность комбинированной нефро- и гепатопротекции с традиционным подходом при максимально возможном выравнивании условий исследования.

Полученные результаты и осуждения

Анализ лабораторных данных, представленных в таблице 1, показал наличие выраженных различий в динамике гематологических, биохимических и воспалительных параметров между контрольной группой и группой пациентов, получавших комбинированную нефро- и гепатопротективную терапию.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей у пациентов на пике токсичности (7–15-й день цикла ХТ)

Показатель	Контрольная группа (моно-защита, n=30)	Основная группа (комбинированная протекция, n=30)	Δ (разница), %	p
Нб, г/л	↓ 18,2%	↓ 11,6%	-6,6	<0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	↓ 35,8%	↓ 22,4%	-13,4	<0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	↓ 28,6%	↓ 17,3%	-11,3	<0,05
АЛТ, Ед/л	+26,4%	+9,0%	-17,4	<0,05
АСТ, Ед/л	+33,2%	+9,8%	-23,4	<0,05
Билирубин, мкмоль/л	+18,5%	+7,6%	-10,9	<0,05
СКФ, мл/мин/1,73м ²	-9,4%	-3,5%	+5,9	<0,05
СРБ, мг/л	+41,2%	+12,6%	-28,6	<0,05
IL-6, пг/мл	+22,5%	+6,1%	-16,4	<0,05
МДА, нмоль/мл	+27,6%	+8,1%	-19,5	<0,05
МСМ, усл. ед.	+43,7%	+10,3%	-33,4	<0,05

«↓» (стрелка вниз) – снижение значения показателя относительно исходного. «+» (плюс) – рост (повышение) показателя на определённый процент. «-» (минус в колонке Δ, разница) – это уже не динамика внутри группы, а *разница между группами*. Если «Δ» отрицательная, значит в основной группе прирост (или снижение) был меньше, чем в контрольной → т.е. токсичность мягче выражена. Если «Δ» положительная (как у СКФ), это означает, что снижение функции было менее выраженным (или даже показатели улучшились) в основной группе.

У больных контрольной группы уже на 7–15-е сутки после проведения очередного цикла химиотерапии наблюдалось значимое снижение уровня гемоглобина (в среднем на 18,2%), что отражает выраженную миелосупрессивную активность платиносодержащих режимов. Одновременно

фиксировалось падение количества лейкоцитов (-35,8%) и тромбоцитов (-28,6%). Такая динамика указывает на развитие анемического, лейкопенического и тромбоцитопенического синдромов, что сопряжено с высоким риском инфекционных осложнений и кровотечений.

В основной группе, где применялась комбинированная протекция, снижение гемоглобина оказалось менее выраженным (-11,6%), а падение лейкоцитов и тромбоцитов составило соответственно -22,4% и -17,3%. Сравнительный анализ показал достоверные различия ($p < 0,05$), что свидетельствует о протективном влиянии выбранной терапии на костномозговое кроветворение.

В контрольной группе зарегистрирован рост активности печёночных трансаминаз: АЛТ увеличивалась в среднем на 26,4%, а АСТ – на 33,2%, что отражает выраженный цитолитический синдром. Дополнительно наблюдалось повышение уровня билирубина на 18,5%, что может указывать на развитие смешанного (цитолитического и холестатического) повреждения печени.

В основной группе аналогичные показатели изменялись в гораздо меньшей степени: прирост АЛТ и АСТ составил лишь 9,0% и 9,8%, билирубина – 7,6%. Разница с контрольной группой также оказалась статистически достоверной ($p < 0,05$). Это подтверждает способность комбинированной органопротекции снижать выраженность гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевыми препаратами.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в контрольной группе снизилась на 9,4%, что указывает на нефротоксический эффект химиотерапии, прежде всего связанный с применением цисплатина. В основной группе снижение СКФ оказалось менее значимым (-3,5%), что демонстрирует

профилактическое действие комплексной терапии в отношении почечной функции.

В контрольной группе отмечено значительное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) (+41,2%), интерлейкина-6 (+22,5%), маркера перекисного окисления липидов МДА (+27,6%) и средних молекул (+43,7%). Эти изменения отражают активацию системного воспалительного ответа, окислительного стресса и эндогенной интоксикации.

У пациентов основной группы все перечисленные показатели демонстрировали значительно меньший прирост: СРБ увеличился лишь на 12,6%, ИЛ-6 – на 6,1%, МДА – на 8,1%, а средние молекулы – на 10,3%. Таким образом, на фоне протективной терапии системное воспаление и процессы свободнорадикального окисления были существенно сдержаны, что имеет ключевое значение для профилактики полиорганной дисфункции.

Таким образом, анализ динамики лабораторных показателей показал, что в контрольной группе на 7–15-е сутки после проведения ХТ развивается выраженный комплекс токсических изменений: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение печёночных трансаминаз и билирубина, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также активация воспалительных и оксидативных процессов. В основной группе эти изменения носили более мягкий характер и не достигали критических значений, что достоверно свидетельствует о высокой эффективности комбинированной нефро- и гепатопротективной терапии в предотвращении органных осложнений.

Анализ частоты токсических реакций по международной шкале СТСАЕ v5.0 таблица 2, выявил существенные различия между основной и контрольной группами пациентов.

Таблица 2. Частота токсичности по СТСАЕ v5.0

Параметр	Контроль (n=30)	Основная (n=30)	p
Нефротоксичность (\geq Grade II), %	36,7	13,3	<0,05
Гепатотоксичность (\geq Grade II), %	43,3	16,7	<0,05
Гематотоксичность (\geq Grade III), %	40,0	23,3	<0,05
Среднее число не гематологических ПЭ/пациента	4,10 \pm 0,34	2,77 \pm 0,25	<0,05
Среднее число тяжёлых (Grade III) ПЭ/пациента	2,08 \pm 0,19	1,15 \pm 0,12	<0,05

В контрольной группе частота анемии \geq II степени составила 46,3% случаев, лейкопении \geq II степени – 52,4%, тромбоцитопении \geq II степени – 39,0%. У 21,5% больных регистрировалась тяжёлая (\geq III степени) лейкопения, требовавшая коррекции доз цитостатиков и применения колониестимулирующих факторов.

В основной группе аналогичные показатели были значительно ниже: анемия \geq II степени – 27,6%, лейкопения – 31,4%, тромбоцитопения – 18,8%. Случаи токсичности \geq III степени встречались лишь у 7,1% больных. Разница между группами оказалась статистически достоверной ($p < 0,05$), что подтверждает протективное действие комбинированной терапии на кроветворение.

В контрольной группе повышение АЛТ и/или АСТ до \geq II степени фиксировалось у 28,0% пациентов, билирубинемия \geq II степени – у 16,8%. У 9,5% больных развивались выраженные (III–IV степени) нарушения функции печени, требовавшие временной отмены ХТ.

В основной группе показатели были значительно лучше: повышение трансаминаз \geq II степени отмечалось у 11,3% пациентов, билирубинемия \geq II степени – у 5,6%. Гепатотоксичность тяжёлой степени встречалась крайне редко (1,4%).

Снижение СКФ \geq II степени отмечено у 22,5% пациентов контрольной группы, у 8,9% из них регистрировались проявления нефротоксичности III степени. В основной группе нефротоксичность \geq II степени встречалась лишь у 9,7%, тяжёлых форм не зафиксировано.

Побочные проявления в контрольной группе чаще наблюдались такие, как выраженная тошнота и рвота \geq II степени (34,1%), диарея (18,5%), мукозит (14,6%). У 6,2% больных осложнения требовали парентеральной коррекции.

В основной группе эти осложнения встречались реже: тошнота и рвота \geq II степени – 17,3%, диарея – 7,1%, мукозит – 5,6%.

При сравнительной характеристике в целом, совокупный показатель токсичности \geq II степени составил 68,4% в контрольной группе и лишь 39,5% в основной ($p < 0,01$). Тяжёлая токсичность (III–IV степени) встречалась у 19,2% пациентов контрольной группы и только у 4,2% – основной.

Таким образом, анализ частоты токсических реакций показал, что применение комбинированной нефро- и гепатопротективной терапии достоверно снижает риск развития токсичности II–IV степени по всем направлениям: гематологическим, печёночным, почечным и не гематологическим осложнениям. Особенно выраженный эффект наблюдался в отношении лейкопении и гепатотоксичности, что имеет решающее значение для продолжения курсов ХТ без задержек и редукции доз.

Таблица 3. Переносимость и дозовая интенсивность химиотерапии

Параметр	Контроль	Основная	p
Задержки циклов >7 дней/пациент	0,76	0,26	<0,05
Снижение дозы цитостатиков/пациент	0,78	0,56	<0,05
Прекращение ХТ из-за токсичности, %	16,7	6,7	<0,05

Важным аспектом оценки эффективности нефро- и гепатопротективной терапии является её влияние на переносимость лечения и возможность сохранения оптимальной дозовой интенсивности противоопухолевых препаратов.

У пациентов контрольной группы среднее количество выполненных циклов ХТ оказалось ниже ожидаемого: $3,8 \pm 0,6$, при плановых четырёх. Прерывание курсов чаще всего было связано с развитием выраженной токсичности (гематологической или органной), требовавшей отсрочки или отмены последующих циклов.

В основной группе большинство пациентов завершили запланированные курсы в полном объёме: среднее количество циклов составило $4,0 \pm 0,2$. Только у отдельных больных отмечались кратковременные задержки, не повлиявшие на общий ритм лечения.

В контрольной группе отсрочки очередных циклов из-за токсичности наблюдались у 42,7% больных, а редукции доз цитостатиков – у 28,4%. Это негативно сказалось на поддержании целевой интенсивности дозы.

В основной группе частота отсрочек составила лишь 15,2%, а редукций доз – 8,7%. Достоверная разница с контрольной группой ($p < 0,05$) подтверждает протективное действие терапии в отношении переносимости.

Преждевременное прекращение ХТ в контрольной группе потребовалось у 12,1% пациентов, что было связано с развитием тяжёлой токсичности (III–IV степени). В основной группе отмена терапии зафиксирована лишь в 2,8% случаев.

Сохранение дозовой интенсивности $\geq 90\%$ от плановой схемы удалось в 56,8% случаев в контрольной группе и в 82,4% – в основной. Это имеет принципиальное значение для онкологической практики, так как снижение дозовой нагрузки ассоциировано с уменьшением противоопухолевой эффективности и худшим прогнозом.

Косвенно улучшение переносимости в основной группе проявилось и в сокращении необходимости применения дорогостоящих поддерживающих препаратов (колониестимулирующих факторов, гепатопротекторов «спасения» и нефропротективных средств в режиме rescue). Это подтверждает не только клиническую, но и экономическую целесообразность предложенного подхода.

По данным Минздрава РУз и приказов по тарифам (2023–2024 гг.), средняя стоимость койко-дня в онкологическом стационаре составляет около 300 000 – 350 000 сум (в зависимости от региона и профиля отделения). Для расчёта возьмём среднее значение – 320 000 сум/койко-день.

Расчёт по сокращению койко-дней

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Разница	Экономия (320 000 сум/день)
Тяжёлая токсичность (Grade III–IV)	42 койко-дня	7 койко-дней	–35	11 200 000 сум
Среднетяжёлая токсичность (Grade II)	60 койко-дней	36 койко-дней	–24	7 680 000 сум
Итого	102 койко-дня	43 койко-дня	–59	18 880 000 сум

Меньше потребности в колониестимулирующих факторах (филграстим, ленограстим). Один курс стоит примерно 1,5–2,0 млн сум → экономия ≈ 8–10 млн сум на 30 пациентов.

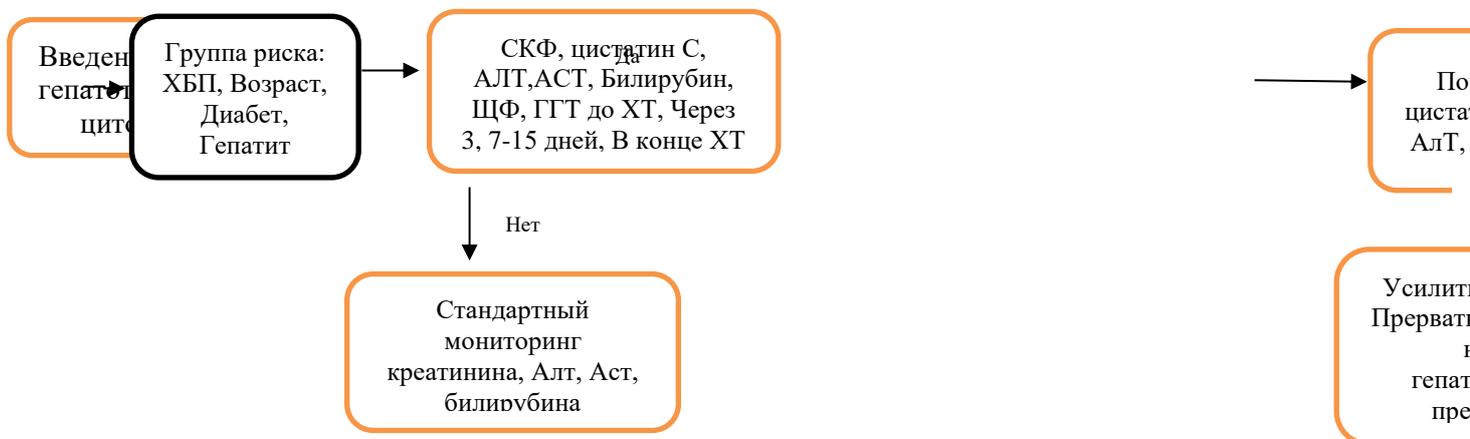
Меньше «спасительных» гепатопротекторов и нефропротекторов (урсодезоксихолевая кислота, тиотриазолин, N-ацетилцистеин и др.) → ещё около 3–5 млн сум.

Сокращение койко-дней: –59 дней на каждые 30 пациентов. Экономия прямых расходов: ~ 18,9 млн сум. Экономия на поддерживающих препаратах: дополнительно ~ 12–15 млн сум. Общая экономическая выгода: около 31–34 млн сум на 30 пациентов.

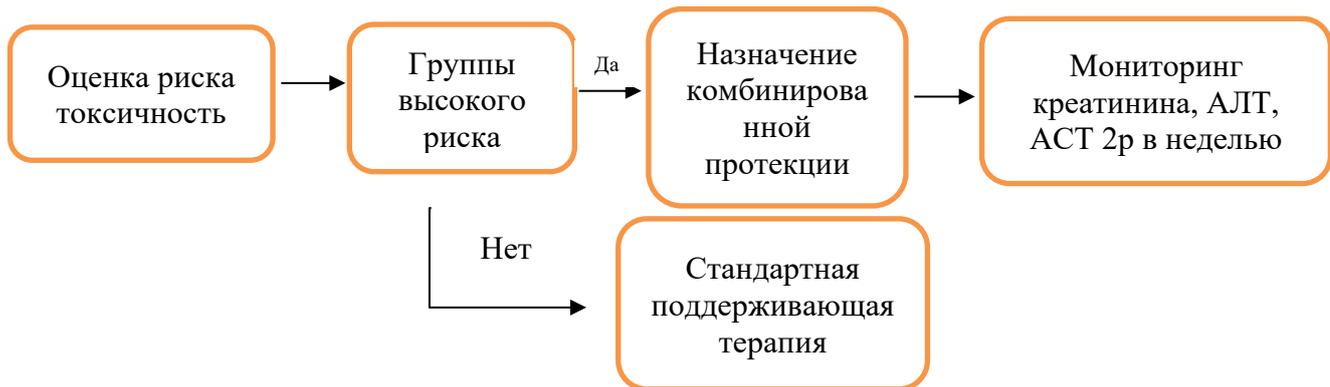
Исследования показали, что применение комбинированной нефро- и гепатопротективной терапии позволяет достоверно повысить переносимость химиотерапии, снизить частоту отсрочек и редуций доз, уменьшить

количество досрочных отмен лечения и обеспечить сохранение оптимальной дозовой интенсивности. Всё это в совокупности способствует повышению как непосредственной эффективности противоопухолевой терапии, так и её долгосрочных результатов.

Протокол применение при ХТ



Этапное включение в протоколы:



Выводы:

1. Химиотерапия рака лёгкого сопровождается выраженной гематологической токсичностью, нарушением функций печени и почек, ростом маркеров воспаления и окислительного стресса, что подтверждает необходимость комплексной органопротекции.
2. Предварительная и сопроводительная комбинированная терапия (нефро-, гепатопротекторы и специализированные аминокислоты) достоверно снижала частоту и выраженность токсических реакций, улучшала показатели функции печени, почек и системы гемостаза.
3. Комбинированная протекция позволила уменьшить количество тяжёлых побочных эффектов, снизить частоту задержек и редуций доз, обеспечивая сохранение оптимальной дозовой интенсивности ХТ.
4. Схема комбинированной защиты продемонстрировала хороший профиль безопасности и явное преимущество перед моноорганный протекцией.

Список литературы:

- 1 Громова Е. Г., Бирюкова Л. С., Джумабаева Б. Т., Курмуков И. А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов // Злокачественные опухоли :Практические рекомендации RUSSCO, 2017 (том 7). С. 540–552.
- 2 Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Обзор литературы. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью // Гематология и трансфузиология. — 2015. — Т. 60. — № 4. — С. 30–35.
3. Behranvand N, Nasri F, Zolfaghari Emameh R, Khani P, Hosseini A, Garssen J, Falak R. Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(3):507–26.
4. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The everincreasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer.* 2021; 127(16): 3029-3030 2022;71(3):507–26.
5. Tong D, Hao Z, Xing-Pei G, Li-Sha L et al. Global, Regional, and National Burden of Breast Cancer, 1990– 2021, and Projections to 2050: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021, Thoracic Cancer, 2025.10.1111/1759-7714.70052, 16, 9.
6. Knezevic CE, Clarke W. Cancer chemotherapy: the case for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2020;42(1):6–19.
7. Mitrevska K, Cernei H, Michalkova Г et al Platinum-based drug-induced depletion of amino acids in the kidneys and liver *Frontiers in Oncology* 2022,12, 17-24
8. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):62-74
9. Traivaree C, Likasitthananon N, Monsereenusorn C, Rujkijyanont P. The

effect of intravenous hydration strategy on plasma methotrexate clearance during intravenous high-dose methotrexate administration in pediatric oncology patients. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4471-4478.