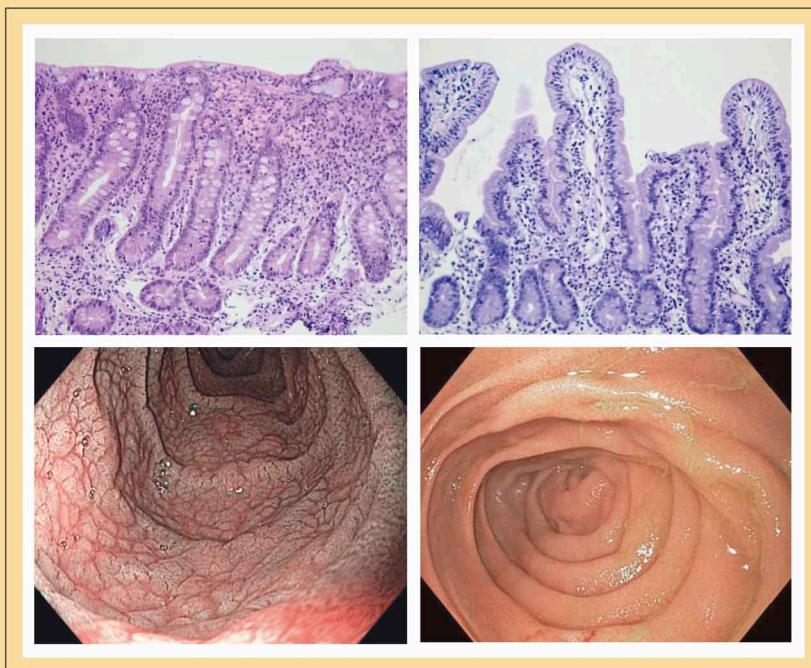


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Возможности эндоскопического исследования для оценки динамики восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у пациентки с целиакией. Пояснения на с. 64–71

The role of endoscopy in assessing small intestine mucosal recovery in patient with celiac disease. See pp. 64–71

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 1 • Том 36 • 2026

Основан в 1993 году

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

Учредитель:

Общероссийская общественная
организация «Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация» www.gastro.ru
121615, Москва, Рублёвское
шоссе, 14-1-156

Издатель: ООО «Гастро»

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

Периодичность издания:

1 раз в 2 месяца

Журнал зарегистрирован

Комитетом РФ по печати

15.12.1994

(Регистрационный № 013128)

Префикс DOI: 10.22416/1382-4376

Информация о журнале

находится в Интернете

на сайте www.gastro-j.ru

Редакция: editorial@gastro-j.ru

127282, Москва,

Студёный проезд, 4-2-37

+79031926919

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть
опубликованы основные
научные результаты
диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук

Журнал открытого доступа,
включен в DOAJ

Материалы журнала распро-
страняются по лицензии
Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Отпечатано: типография
ООО «Печатный Дом», 127550,
Москва, ул. Прянишникова,
д. 19А, стр. 4

Тираж: 2000 экз.

© Российский журнал гастро-
энтерологии, гепатологии,
колопроктологии, 2026

Подписано в печать: 26.2.2026

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» является официальным научным изданием Общероссийской общественной организации «Российская гастроэнтерологическая ассоциация». Информацию о целях, структуре и деятельности РГА см. на сайте www.gastro.ru.

Партнерами «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» являются Общероссийская общественная организация «Российское общество по изучению печени» (РОПИП; <https://rsls.ru>) и Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ; <https://mcrbm.com>).

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — обеспечить читателей актуальной и достоверной информацией в области гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, а также смежных клинических и фундаментальных дисциплин. Журнал рассчитан не только на специалистов-гастроэнтерологов, абдоминальных хирургов, колопроктологов, врачей-эндоскопистов, но и терапевтов, педиатров, врачей общей практики. Обзоры, оригинальные исследования, клинические наблюдения представляют новейшие достижения гастроэнтерологии и практический опыт диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы.

Цель «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» — предоставить врачам объективные источники информации для непрерывного последилового образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА (www.gastrohep.ru).

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» публикует для ознакомления широкой медицинской аудитории Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с различными заболеваниями органов пищеварения, разрабатываемые под эгидой Министерства здравоохранения России.

«Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» издается на русском языке и предназначен для врачей в Российской Федерации, странах СНГ и во всем мире. Мы переводим на английский язык не только абстракты, но и содержание таблиц и рисунков. Журнал принимает к публикации рукописи, присланные на английском языке, и мы планируем увеличить число публикаций на английском языке для привлечения международной медицинской читательской аудитории.

Главный редактор

Ивашкин Владимир Трофимович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Блюм Хуберт Е. — профессор, отделение медицины II, Университетский госпиталь Фрайбурга, Фрайбург, Германия

Ивашкин Константин Владимирович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

Шептулин Аркадий Александрович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Хлынова Ольга Витальевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Ответственный секретарь

Лапина Татьяна Львовна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Редакционная коллегия

Булгаков Сергей Александрович — д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФДПО, профессор кафедры биомедицинских исследований МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Григорян Эдуард Грачиевич — д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт курортологии и физической медицины, Ереван, Армения

Демура Татьяна Александровна — д.м.н., профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Коган Евгения Алтаровна — д.м.н., профессор, Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия

Королев Михаил Павлович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия

Маев Игорь Вениаминович — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Маевская Марина Викторовна — д.м.н., профессор, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Малфертейнер Питер — MD, PhD, профессор, Университетская клиника, Университет Отто фон Герике, Магдебург, Германия

Маммаев Сулейман Нураттинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

Масленников Роман Вячеславович — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Мараховский Юрий Харитонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и нутрициологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Белоруссия

Нересов Александр Витальевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

Охлобыстин Алексей Викторович — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Перлемутер Габриель — профессор, член-корреспондент Французской национальной медицинской академии, руководитель клиники гепатологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, Университет Париж-юг XI, Париж, Франция

Полуэктова Елена Александровна — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Пузырев Валерий Павлович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Россия

Серяков Александр Павлович — д.м.н., профессор, Медицинский холдинг «СМ-Клиника», Москва, Россия

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Трухманов Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Тутельян Виктор Александрович — д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», Москва, Россия

Федоров Евгений Дмитриевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник и зав. курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» на базе ГБУЗ ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой, Москва, Россия

Царьков Петр Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии, директор клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Черданцев Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом эндоскопии и эндохирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication
of the Russian
Gastroenterological Association
www.gastro.ru

121615, Moscow, Rublevskoe
highway, 14-1-156

Publisher: «Gastro» LLC

Frequency: Bi-monthly

The Journal is registered
at the Press Committee of the
Russian Federation under the
number № 013128, 15.12.1994

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

Information about the Journal
is available on the website
www.gastro-j.ru

Editorial office;
editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,
Studeniy passage, 4-2-37
+79031926919

The Journal is included
into the Higher Attestation
Commission (HAC)
of the Ministry of Education
and Science of the Russian
Federation list of leading peer
PER-reviewed scientific journals
and periodicals recommended
for publishing the basic research
results of doctor theses

Open access

Journal is included in DOAJ

Content is distributed
under Creative Commons
Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

Printed: «Pechatny'j Dom» LLC,
127550, Moscow,
Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal
of Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2026

Signed to print: 26.2.2026

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is the official publication of the Russian Gastroenterological Association (RGA). The information on RGA's objectives, structure and activities is on the website www.gastro.ru.

Russian Scientific Liver Society (RSLS; <https://rsls.ru>) and Scientific Society for the Study of Human Microbiome (<https://mcrbm.com>) are the partners of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology».

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide readers with relevant and verifiable information about gastroenterology, hepatology, coloproctology and related fields of medicine and basic science. Our content is aimed not only at specialists, but also at general practitioners, family physicians and pediatricians. The literature reviews, original research, and clinical cases represent the newest advances in the field of gastroenterology and the state of practical management of the gastrointestinal, liver and pancreatic diseases.

The aim of the «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is to provide doctors with an objective source of information for continuing postgraduate professional education including the partnership with the Russian National College of Gastroenterology and Hepatology (www.gastrohep.ru).

According to the indication of the Russian Ministry of Health the Journal provides a wide community of medical professionals with Clinical Guidelines created by the Russian Gastroenterological Association.

The «Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology» is intended for Russian-speaking medical professionals in Russian Federation, the countries of the Commonwealth of Independent States and worldwide. We translate in English not only abstracts of the Russian language publications, but also tables' content and figure legends. The journal is open for English language manuscripts and we see our task in extension of English content for making the Journal more attractive for international medical audience.

Editor-in-chief

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V. Vasilenko Clinic of internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editors-in-chief

Hubert E. Blum — Prof. Dr. Dr. h.c.mult, Department of Medicine II, Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of hospital therapy, E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Executive Editor

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial board

Sergey A. Bulgakov — Dr. Sci. (Med.), professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Professional Education, Department of Biomedical Research, Medical and Biological Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Eduard H. Grigoryan — Dr. Sci. (Med.), professor, Scientific Research Institute of Spa Treatment and Physical Medicine, Yerevan, Armenia

Tatiana A. Demura — Dr. Sci. (Med.), professor, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexey V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Pathology Department, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Michail P. Korolev — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of the Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

Igor V. Mayev — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Peter Malfertheiner — MD, PhD, professor, University Clinic, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, Germany

Suleiman N. Mammayev — Dr. Sci. (Med.), rector of the Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Roman V. Maslennikov — Dr. Sci. (Med.), research assistant, department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Yuri Kh. Marakhovsky — Dr. Sci. (Med.), professor, head of Gastroenterology and Nutrition Department, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Alexander V. Nersesov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology with Endoscopy Course, Scientific and Research Institution of Cardiology and Internal Diseases, Almaty, Kazakhstan

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), associate professor, Department of Internal Diseases Propedeutics,

Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Gabriel Perlemuter — MD, PhD, professor, Corresponding Member of the French National Academy of Medicine, Head of the Department of Hepatology, Gastroenterology and Nutrition, Hospital Antoine-Béclère, Paris-South University, Paris, France

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Valery P. Puzyrev — Dr. Sci. (Med.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Alexander P. Seryakov — Dr. Sci. (Med.), professor, holding company «SM-Clinic», Moscow, Russia

Vladimir I. Simanenkov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Pharmacology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Victor A. Tutelyan — Dr. Sci. (Med.), academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), professor, Chief Researcher & Head of the course of operative endoscopy; Department of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of Research Institute of Clinical Surgery in Pirogov Russian National Research Medical University; City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow, Russia

Petr V. Tzar'kov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dmitriy V. Cherdantsev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Обзоры

Григорьева И.Н. Идиопатический гастропарез	7
---	---

Оригинальные исследования

Лашен С.А., Салем П., Ибрагим Э., Абд Эльмоати Д., Юсиф В.И. Растворимый CD206 в асцитической жидкости и уровень интерлейкина-4 в сыворотке крови могут прогнозировать смертность при острой декомпенсированной и острой на фоне хронической печеночной недостаточности	16
Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С., Ивашкин В.Т. Влияние прукалоприда и мультиштаммового пробиотика на клиническую картину, состав кишечной микробиоты, психоэмоциональный статус, когнитивную функцию и качество жизни у пациенток с функциональным запором	27
Царьков П.В., Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В., Поздняков А.А., Зубенков М.В., Модин К.В., Щегловский А.В. Сравнительная оценка лазерной деструкции в комбинации с pit-picking и иссечения с пластикой по Vascom II в лечении эпителиального копчикового хода: предварительные результаты мультицентрового рандомизированного исследования	47

Клинические наблюдения

Хихлова А.О., Хусаинова Г.М., Саенко А.А., Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Белоусов С.Ю. Возможности эндоскопического исследования для оценки динамики восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у пациентки с целиакией	58
Полуэктова Е.А., Ульянин А.И., Шек М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Сакроилеит как дебют болезни Крона	66

Клинические рекомендации

Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Маевская М.В., Гречишников В.Р., Жаркова М.С., Хлынова О.В., Гладков О.А., Деева Т.А., Алексеенко С.А., Ахмедов В.А., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Воложанина Л.Г., Голованова Е.В., Глушенков Д.В., Долгушина А.И., Игумнова О.А., Ивашкин К.В., Козлова И.В., Кондрашина Э.А., Лазебник Л.Б., Маев И.В., Марченко Н.В., Надинская М.Ю., Новик А.В., Осипенко М.Ф., Пазенко Е.В., Пирогова И.Ю., Прашнова М.К., Приходько В.А., Саенко А.А., Тарасова Л.В., Тихонова Т.А., Ткаченко П.Е., Хлынов И.Б., Цыганова Ю.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества клинической онкологии, Научного сообщества по изучению микробиома человека по лекарственным поражениям печени	70
---	----

Contents

Reviews

<i>Grigor'eva I.N.</i> Idiopathic Gastroparesis	7
--	---

Original articles

<i>Lashen S.A., Salem B., Ibrahim E., Abd Elmoaty D., Yousif W.I.</i> Ascetic Soluble CD206 and Serum Interleukin-4 Can Predict Mortality in Acute Decompensated and Acute-on-Chronic Liver Failure	16
<i>Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S., Ivashkin V.T.</i> Impact of Prucalopride and Multi-Strain Probiotic on Symptoms, Gut Microbiota Composition, Psychoemotional Status, Cognitive Function, and Quality of Life in Female Patients with Functional Constipation	27
<i>Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Erdyneev D.V., Pozdnyakov A.A., Zubenkov M.V., Modin K.V., Shcheglovsky A.V.</i> Comparative Assessment of Laser Destruction in Combination with Pit-Picking and Excision with Bascom II Flap Reconstruction in the Treatment of Pilonidal Sinus: Preliminary Results of a Multicenter Randomized Study	47

Clinical cases

<i>Khikhlova A.O., Khusainova G.M., Saenko A.A., Olevskaya E.R., Dolgushina A.I., Belousov S.Yu.</i> The Role of Endoscopy in Assessing Small Intestine Mucosal Recovery in Patient with Celiac Disease	58
<i>Poluektova E.A., Ulyanin A.I., Shek M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.</i> Sacroliliitis as Debut of Crohn's Disease	66

Clinical guidelines

<i>Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Maevskaya M.V., Grechishnikova V.R., Zharkova M.S., Khlynova O.V., Gladkov O.A., Deeva T.A., Alekseenko S.A., Akhmedov V.A., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Vologzhanina L.G., Golovanova E.V., Glushenkov D.V., Dolgushina A.I., Igumnova O.A., Ivashkin K.V., Kozlova I.V., Kondrashina E.A., Lazebnik L.B., Maev I.V., Marchenko N.V., Nadinskaia M.Yu., Novik A.V., Osipenko M.F., Pazenko E.V., Pirogova I.Yu., Prashnova M.K., Prikhodko V.A., Saenko A.A., Tarasova L.V., Tikhonova T.A., Tkachenko P.E., Khlynov I.B., Tsyganova Yu.V.</i> Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Drug-Induced Liver Injury	70
--	----



Идиопатический гастропарез

И.Н. Григорьева

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

Цель: дать характеристику частоты, клинических признаков, патофизиологических механизмов, диагностики и лечения пациентов с идиопатическим гастропарезом.

Материал и методы. Поиск источников проводили в общедоступных базах данных рецензируемой научной литературы РИНЦ, CyberLeninka, PubMed/MEDLINE, Google Scholar в 1990–2025 гг. по ключевым словам «идиопатический гастропарез», «симптомы», «патофизиология», «диагностика», «лечение», «консенсус».

Результаты. Консенсусы Объединенного европейского гастроэнтерологического общества международных обществ нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2021) и Римского фонда по идиопатическому гастропарезу (2025) определяют идиопатический гастропарез как симптомы тошноты и рвоты с часто сопутствующими постпрандиальным переполнением и ранним насыщением, связанные с задержкой опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции. По оценкам экспертов, частота гастропареза в США составляет 0,16–4 %. Среди возможных патофизиологических механизмов идиопатического гастропареза (дисфункция *n. vagus* и гладкомышечных клеток, потеря интерстициальных клеток Кахаля, nNOS, макрофагов, экспрессирующих гемоксигеназу-1, аномалии синцития PDGFR α ⁺-клеток и др.), наиболее доказана автономная нейропатия с потерей энтеральных нервов. В диагностике идиопатического гастропареза предпочтительны скintiграфия в течение 4 часов и ¹³C-дыхательный тест. Рекомендации Консенсусов в лечении идиопатического гастропареза: нутрициологическая поддержка, из всего спектра фармакологических и хирургических вмешательств потенциально полезными являются прокинетики и противорвотные средства. Однако зачастую результаты лечения не удовлетворяют клиническим потребностям.

Заключение. Необходимы широкомасштабные проспективные исследования альтернативных подходов к диагностике и индивидуализированных методов лечения идиопатического гастропареза.

Ключевые слова: идиопатический гастропарез, симптомы, патофизиология, диагностика, лечение, консенсус

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Для цитирования: Григорьева И.Н. Идиопатический гастропарез. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-7-15>

Idiopathic Gastroparesis

Irina N. Grigor'eva

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institution of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to characterize the incidence, clinical features, pathophysiological mechanisms, diagnosis and treatment of patients with idiopathic gastroparesis.

Material and methods. The search for sources was carried out in publicly available databases of peer-reviewed scientific literature RSCI, CyberLeninka, PubMed/MEDLINE, Google Scholar in 1990–2025 using the keywords “idiopathic gastroparesis”, “symptoms”, “pathophysiology”, “diagnosis”, “treatment”, “consensus”.

Results. The Consensus of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility on gastroparesis (2021) and the Rome Foundation and International Neurogastroenterology and Motility Societies Consensus on idiopathic gastroparesis (2025) define idiopathic gastroparesis (gastroparesis of unknown etiology) as symptoms of nausea and vomiting, often accompanied by postprandial fullness and early satiety, associated with delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. According to expert estimates, the incidence of gastroparesis in the USA is 0.16–4 %. Among the possible pathophysiological mechanisms of idiopathic gastroparesis (dysfunction of *n. vagus* and smooth muscle cells, loss of interstitial cells of Cajal, nNOS, macrophages, expressing heme oxygenase-1, abnormalities of syncytium of PDGFR α ⁺-cells, etc.), autonomic neuropathy with loss of enteric nerves is the most proven. In the diagnosis of idiopathic gastroparesis, 4-hour scinti-graphy and ¹³C breath test are preferred. Consensus recommendations for the idiopathic gastroparesis treatment:

nutritional support, from the spectrum of pharmacological and surgical interventions, prokinetics and antiemetics are potentially useful. However, the results of treatment often do not adequately address clinical needs.

Conclusion. Large-scale prospective studies of alternative approaches to diagnosis and to individualized methods of idiopathic gastroparesis treatment are needed.

Keywords: idiopathic gastroparesis, symptoms, pathophysiology, diagnosis, treatment, consensus

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

Funding: the work was carried out within the framework of the topic of the state task "Study of molecular-genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention", 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

For citation: Grigor'eva I.N. Idiopathic Gastroparesis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-7-15>

Введение

Гастропарез — это комплекс симптомов, связанных с замедлением опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции. Основными симптомами являются тошнота, рвота, чувство переполнения после еды, раннее насыщение, боль в эпигастрии, ощущение вздутия в верхней части живота и отрыжка, симптомы должны сохраняться более трех месяцев [1, 2].

Распространенность гастропареа неизвестна, поскольку для его диагностики необходимо определение опорожнения желудка у всей популяционной выборки, которого не проведено до сих пор, выполнялась только оценка опорожнения желудка у лиц, обратившихся за медицинской помощью [3], или по медицинской документации [4, 5]. Например, оцененная различными методами в США скорректированная по возрасту распространенность гастропареа на 100 тыс. чел. составляла 9,6 для мужчин и 37,8 для женщин [3]. В другом эпидемиологическом исследовании стандартизированная по полу и возрасту распространенность гастропареа составила 267,7 на 100 тыс. взрослых [4]. В крупном кросс-секционном популяционном исследовании (>43 млн медкарт) этот показатель составил 0,16 % [5], а при оценке группы ведущих экспертов по гастропарезу Н.Р. Parkman et al. этим заболеванием могут страдать 5 млн [6], или до 4 % населения США [7]. За последние 16 лет совокупные сборы, или «национальный счет», для пациентов с гастропарезом выросли на 1026 % (до 568,42 млн долларов в год) [8].

Клинические особенности идиопатического гастропареа

По этиологии гастропарез подразделяют на несколько категорий. В наиболее цитируемой в мире классической работе I. Soykan et al. [2] среди пациентов с гастропарезом частота идиопатического составляет 36 %, диабетического гастропареа — 29 %, после операций на желудке — 13 %, при болезни Паркинсона — 7,5 %, коллагенозах — 4,8 %, кишечной псевдообструкции — 4,1 %, гастропареа по смешанным причинам — 6 %. В эпидемиологическом исследовании частота диабетического гастропареа

составила 57,4 %, гастропареа после операций на желудке — 15 %, лекарственного — 11,8 % и идиопатического — 11,3 % [4]. В исследовании гастропареа в округе Олмстед (США) у 49,4 % пациентов диагностирован идиопатический гастропарез, у 25,3 % — гастропарез диабетической этиологии [3]. В регистре Консорциума клинических исследований (GrCRC) у 1400 пациентов с гастропарезом, составляющих базу данных, почти две трети всех случаев приходится на идиопатический [9].

Идиопатический гастропарез (ИГП) относится к гастропарезам неизвестной причины, диагностируется на основании отсутствия сахарного диабета, предшествующих операций на желудке, других эндокринных, неврологических, ревматологических причин гастропареа и применения лекарств, которые могут задержать опорожнение желудка (опиоиды, холинолитики, антагонисты кальция, трициклические антидепрессанты и др.) [10]. Отмечено частое наложение симптомов ИГП и функциональной диспепсии [6, 10, 11]; так, 86 % пациентов с ИГП соответствовали критериям функциональной диспепсии, при этом 1,2 % отвечали критериям синдрома эпигастральной боли, 91,0 % — критериям постпрандиального дистресс-синдрома [12]. Последний встречается значительно чаще, чем синдром эпигастральной боли [13]. Это затрудняет диагностику гастропареа, поэтому предложено относить к гастропарезу случаи с преобладанием тошноты и рвоты, связанными с более выраженной задержкой опорожнения желудка, а раннее насыщение, постпрандиальное переполнение и боль или жжение в эпигастрии определять как кардинальные симптомы функциональной диспепсии [6, 11].

Преобладающими симптомами у пациентов с ИГП являются тошнота (34 %), рвота (19 %), боль в животе (23 %), вздутие живота (7 %), гастроэзофагеальный рефлюкс (6 %) [12], а также постпрандиальное переполнение желудка [14]. В целом, 22 % пациентов с ИГП сообщили о хронических стабильных симптомах, 29 % имели рефрактерные симптомы и не могли поддерживать пероральное питание; в половине случаев симптомы гастропареа начались остро [12]. В другом исследовании у пациентов с ИГП чаще отмечались тошнота (79 %), рвота

(41 %), боль (71 %), вздутие живота (90 %), постпрандиальное переполнение желудка (97 %), а также раннее насыщение (72 %), жжение в эпигастрии (62 %) и отрыжка (57 %) [15]. При ИГП отмечена повышенная чувствительность к растяжению желудка, связанная с характером и тяжестью симптомов гастропареза (более высокая частота раннего насыщения, боли в эпигастрии и потеря веса, $p < 0,005$ во всех случаях) [15].

ИГП чаще встречается у женщин — по разным данным, в 69 % [7], 75 % [12, 16], 91 % случаев [17]. Доказано, что у нормальных молодых женщин в пременопаузе опорожнение желудка происходит медленнее, чем у мужчин [18]. У женщин более выражены симптомы гастропареза [7], их чаще госпитализируют по этому поводу, однако у мужчин клинические исходы значительно хуже, чем у женщин [19]. Избыточный вес имели 46 % пациентов с ИГП [10]. Среди женщин с ИГП, по сравнению с мужчинами, отмечена меньшая частота избыточного веса и курения [12]. У пациентов с ИГП масса тела прямо ассоциирована с болью в верхней части живота ($p = 0,01$) и обратно — с тяжестью вздутия живота ($p < 0,001$) [20]. Депрессию отмечали 23 % пациентов с ИГП, гастроэзофагеальный рефлюкс — до 40 % пациентов [2].

Клиническую тяжесть гастропареза можно оценивать по шкале Американского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (American Neurogastroenterology and Motility Society, ANMS) по лечению гастропареза: 1-я степень — легкий гастропарез (симптомы контролируются на обычном питании); 2-я степень — компенсированный гастропарез (симптомы частично контролируются при диетотерапии и приеме лекарств); 3-я степень — гастропарез с желудочной недостаточностью (рефрактерные симптомы) [21, 22]. С тяжелым ИГП 3-й степени ассоциировали применение противорвотных средств (отношение шансов (ОШ) — 4,06; $p = 0,004$), использование полной/парентеральной поддержки (ОШ = 6,41; $p < 0,001$), степень тяжести тошноты (ОШ = 1,45; $p = 0,006$), тогда как постменопауза ассоциировалась с легким ИГП 1-й степени (ОШ = 0,30; $p = 0,004$) [12].

По сравнению с диабетическим гастропарезом пациенты с идиопатической формой заболевания были в среднем на 13 лет моложе на момент появления симптомов гастропареза, имели меньший вес, им реже требовалось стационарное лечение по данному поводу [23], рвота была менее выражена — как по показателю тяжести, так и по количеству эпизодов [24]. Рвота реже встречалась при ИГП (57 %) по сравнению с диабетическим гастропарезом (81 %, $p = 0,004$) [25], тогда как у пациентов с ИГП наблюдалось более раннее появление насыщения и постпрандиальной полноты [23]. Тошнота, усиливающаяся во время или после еды, как правило, чаще отмечалась при ИГП (52,4 %) по сравнению с диабетическим гастропарезом (32,7 %) [25].

При ИГП чаще наблюдали боль в верхней части живота, чем при диабетическом гастропарезе (76 % — идиопатический гастропарез, 60 % — гастропарез при сахарном диабете 1-го типа, 70 % — при сахарном диабете 2-го типа; $p = 0,01$) [23]. По мнению Н.Р. Parkman et al. [23], ИГП может иметь более выраженную сенсорную дисфункцию и/или дисфункцию аккомодации с преобладанием боли в животе и полноты, в то время как причиной диабетического гастропареза может быть скорее двигательная дисфункция с преобладанием рвоты и задержки опорожнения желудка.

Консенсус Римского фонда и международных обществ нейрогастроэнтерологии и моторики по идиопатическому гастропарезу (2025) определил как кардинальные симптомы ИГП тошноту и рвоту с часто сопутствующими симптомами раннего насыщения и постпрандиального переполнения [26].

Патофизиологические механизмы идиопатического гастропареза

Основные звенья патогенеза ИГП до сих пор полностью не изучены, считается, что иммуноопосредованные механизмы связаны (рис. 1):

- с аномальной функцией энтеральной нервной системы — уменьшением количества энтеральных нервных волокон при ИГП на 14 % [16] или даже на 69 % [27];

- с потерей функции блуждающего нерва — более высокий симпатовагальный баланс в покое (LFa/RFa), связанный со снижением парасимпатической активности, приводит к нарушению координатии антропилородуоденальной моторики желудка и потому сопряжен с более тяжелыми симптомами верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с ИГП, но не с диабетическим гастропарезом [17];

- с потерей немых клеток мезенхимального происхождения в пределах мышечной оболочки желудочно-кишечного тракта, так называемых интерстициальных клеток Кахалы, пейсмейкерных клеток [28], утрата которых связана с нарушением генерации и распространения медленных волн, что приводит к аномальному опорожнению желудка — у пациентов с ИГП по сравнению с диабетическим гастропарезом отмечалось более диффузное и гораздо более выраженное повреждение ультраструктуры интерстициальных клеток Кахалы при электронно-микроскопических [16] и иммуногистохимических исследованиях [29], но потеря интерстициальных клеток Кахалы не коррелировала с тяжестью симптомов гастропареза [30];

- со снижением экспрессии нейрональной синтазы оксида азота (nNOS), выявленной у 40 % пациентов с ИГП и у 20 % пациентов с диабетическим гастропарезом — это приводит к ухудшению аккомодации желудка и пилорической релаксации [16];

- с повышенной лейкоцитарной инфильтрацией иммунореактивными CD45 и CD68 в миентеральном сплетении, регулирующем сокращение

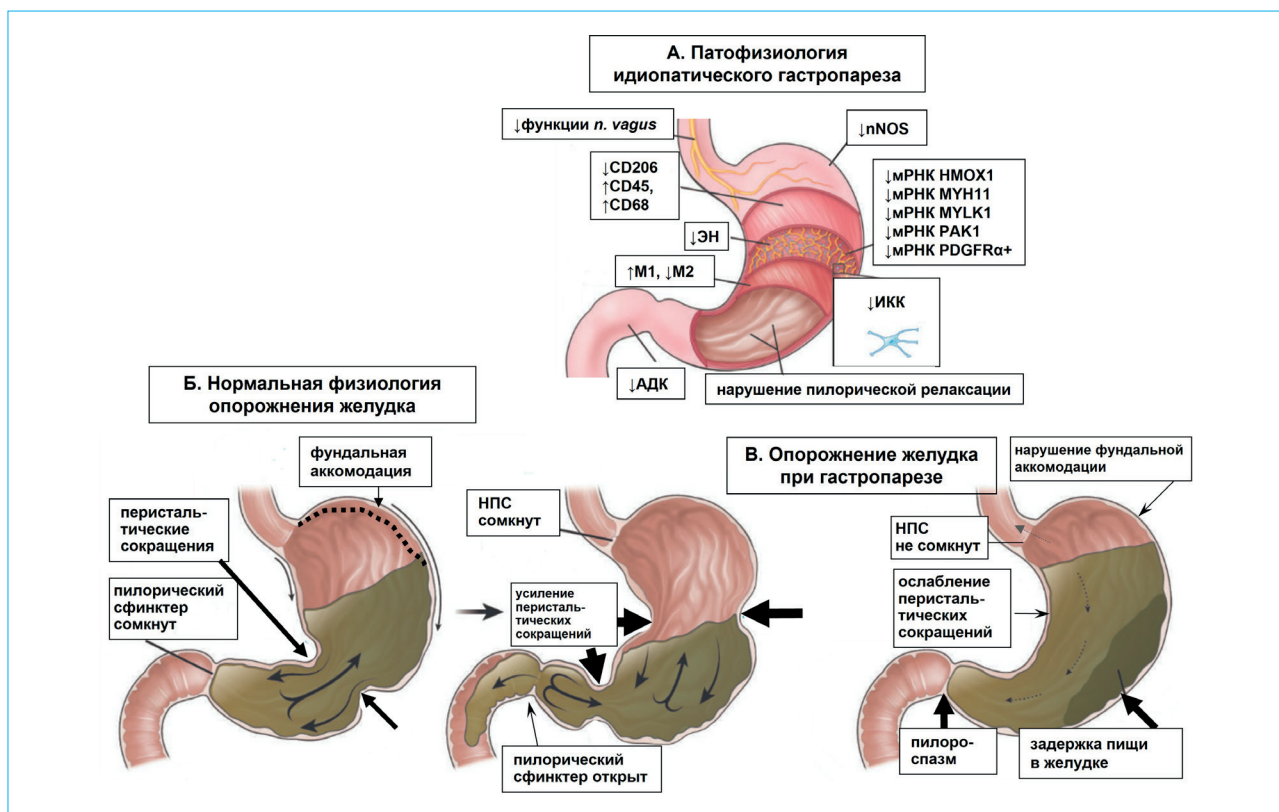


Рисунок. Патофизиология идиопатического гастропареза (А) и опорожнение желудка в норме (Б) и при гастропарезе (В) (адаптировано по <https://patient.gastro.org/gastroparesis/>): CD45 и CD68 — общие иммунные клетки; CD206 — мембранный белок, экспрессирующийся на противовоспалительных макрофагах; ЭН — энтеральные нервы; M1 — провоспалительные макрофаги; M2 — противовоспалительные макрофаги; АДК — антродуоденальная координация; nNOS — нейрональная синтаза оксида азота; мРНК HMOX1 — мРНК, кодирующая ген гемоксигеназы-1 HMOX1; мРНК MYH11 — мРНК, кодирующая белок тяжелой цепи миозина MYH11 гладких мышц; мРНК MYLK1 — мРНК, кодирующая киназу легких цепей миозина MYLK1 гладких мышц; мРНК PAK1 — мРНК, кодирующая p21-активируемую киназу PAK1; мРНК PDGFRα+ — мРНК, кодирующая рецептор тромбоцитарного фактора роста α-положительный (PDGFRα+) на внутримышечных фибробластах; ИКК — интерстициальные клетки Кахаля; НПС — нижний пищеводный сфинктер

и расслабление гладких мышц желудка [16], причем у пациентов с ИГП общая клиническая тяжесть и тошнота ассоциированы с наличием миэнтерального иммунного инфильтрата [30];

— с потерей CD206⁺ противовоспалительных макрофагов антральных круговых мышц [31];

— с изменениями в экспрессии иммунных генов при транскриптомном профилировании тканей мышц желудка человека [32, 33] и протеомном анализе [34] — при ИГП выявили снижение экспрессии мРНК гладкомышечных клеток, кодирующей специфические сократительные и регуляторные белки (в частности, миозин MYH11 и киназы MYLK1 и PAK1); уменьшение числа внутримышечных фибробластоподобных клеток, экспрессирующих рецептор тромбоцитарного фактора роста α-положительный (PDGFRα⁺), которые влияют на нейротрансмиссию и тем самым контролируют сократимость мышц желудка, образуя вместе с интерстициальными клетками Кахаля

и гладкомышечными клетками интегрированную единицу, называемую синцитием; а также снижение мРНК HMOX1, кодирующей белок гемоксигеназы-1 (цитопротекторный фермент, который экспрессируется в CD206⁺-макрофагах и защищает интерстициальные клетки Кахаля от окислительного стресса) [32]; увеличение обогащенных генов фенотипа провоспалительных макрофагов M1 (0,04 ± 0,03 % у пациентов с ИГП vs. 0,004 ± 0,007 % генов в контроле; $p = 0,02$ [33]) и уменьшение фенотипа противовоспалительных M2 [33, 34]. Авторы считают [32], что в большей степени ИГП может быть связан с изменениями в экспрессии сократительных белков гладкомышечными клетками и потерей фибробластоподобных клеток PDGFRα⁺, чем с потерей интерстициальных клеток Кахаля.

Однако среди экспертов ESNM (2021) не было достигнуто квалифицированного большинства в поддержку ключевой патофизиологической роли потери интерстициальных клеток Кахаля, функции

блуждающего нерва, изменений в гладких мышцах, генетических факторов, высвобождения цитокинов, пептидных гормонов в восприимчивости к гастропарезу и возникновении его симптомов, но потеря энтеральных нервов признана патофизиологическим механизмом при гастропарезе [11].

Характеристика степени задержки опорожнения желудка при идиопатическом гастропарезе

Общепризнанным методом оценки опорожнения желудка для диагностики гастропареза является скintiграфическое исследование опорожнения желудка от твердой пищи, меченной ^{99m}Tc , с визуализацией в течение 4 часов (критерии задержки опорожнения желудка: обнаружение в желудке $> 60\%$ содержимого через 2 часа и $> 10\%$ — через 4 часа) [7, 11, 12, 14, 23, 26]. Помимо скintiграфии для диагностики ИГП применяются ^{13}C -дыхательный тест, беспроводная капсула для оценки моторики, антропилоroduodenальная манометрия, электрогастрография [10, 11, 21, 26], трансабдоминальное ультразвуковое исследование [35] и др. По результатам скintiграфии у 45 % пациентов с ИГП выявлена задержка опорожнения желудка (через 4 часа) легкой степени ($\leq 20\%$ содержимого желудка), у 27 % — умеренной степени ($> 20\text{--}35\%$) и у 28 % — тяжелой степени ($> 35\%$) [12]. Задержка опорожнения желудка при скintiграфии через 4 часа у пациентов с ИГП с избыточной и нормальной массой тела составила 31 и 26 % соответственно [12].

По сравнению с ИГП задержка опорожнения желудка была больше у пациентов с диабетическим гастропарезом [23]. Так, задержка опорожнения желудка при скintiграфии через 4 часа подтверждена у 16 % пациентов с ИГП и у 29 % пациентов с диабетическим гастропарезом ($p = 0,01$), но у первых наблюдалось больше симптомов после приема пробного завтрака для скintiграфии по сравнению с пациентами с диабетическим гастропарезом [14].

У пациентов с ИГП при гистологическом исследовании биоптатов полной толщины не обнаружено корреляций степени задержки опорожнения желудка при скintiграфии через 4 часа с потерей интерстициальных клеток Кахаля или энтеральных нервов, что, напротив, было подтверждено у пациентов с диабетическим гастропарезом [30].

В одних исследованиях выявлена умеренная корреляция между тяжестью симптомов ИГП и опорожнения желудка через 4 часа ($r = 0,169$; $p = 0,035$) [12, 24], в других общая тяжесть симптомов ИГП не коррелировала с задержкой опорожнения желудка [10, 11, 15, 25], на основании чего некоторые авторы [15] сделали вывод о том, что у пациентов с ИГП характер симптомов определяется дисфункцией проксимального отдела желудка, а не тяжестью задержки опорожнения желудка.

Лечение

Поскольку у 64 % пациентов с ИГП или диабетическим гастропарезом отмечен дефицит калорийности питания, витаминов А, В6, С, К, железа, калия, цинка и минералов [36], при лечении пациентов с гастропарезом полезна коррекция диеты, а в случае резкой потери веса или неукротимой рвоты может потребоваться регидратация и нутритивная поддержка в виде энтерального или парентерального питания [11].

В эпидемиологическом исследовании гастропареза в Великобритании показано, что 31,6 % пациентов после постановки диагноза не получали никакой официальной фармакологической терапии [37]. Консенсус Римского фонда и международных обществ нейрогастроэнтерологии и моторики по ИГП рекомендует для лечения диету, нутритивную поддержку, прекращение приема опиоидов, а также считает противорвотные и прокинетики средствами потенциально полезными [26]. Группа экспертов Консенсуса Объединенного европейского гастроэнтерологического общества (UEG) и Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (ESNM) по гастропарезу согласилась с использованием диетических вмешательств, а также прокинетиков как группы и агонистов 5-HT₄ рецепторов как класса, причем прокинетики препараты расценили как наиболее подходящую терапию первой линии при гастропарезе [11].

Нет единого мнения об эффективности ингибиторов протонной помпы, о различных типах противорвотных средств (антагонисты 5HT₃ ондансетрон, гранисетрон, и др.), агонистов 5-HT_{1A} (тандоспирон, буспирон), агонистов рецептора грелина (реламорелин, улиморелин, TZP-102), агонистов рецепторов мотилина (камицинал, митемцинал, эритромицин, кларитромицин), антагонистов рецепторов нейрокина-1 (апрепитант, традипитант), опиоидных антагонистов (налуксон, налоксегол), ингибитора фосфодиэстеразы-5 (силденафил), неселективных агонистов каннабиноидных рецепторов (тетрагидроканнабинол, дронабинол), трициклических антидепрессантов (нортриптилин), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, антидепрессанта миртазапина, других нейромодуляторов, фитотерапии (включая иберогаст STW-5), иглоукалывания или психологической терапии (включая гипно- и когнитивно-поведенческую терапию) при гастропарезе. То же относится и к инвазивным методам лечения: инъекции ботулотоксина, электростимуляции желудка, пилорической эндоскопической миотомии или (частичной) гастрэктомии [11].

В этом обзоре мы приведем лишь несколько исследований лечебных подходов с выделением пациентов с ИГП. Метоклопрамид, антагонист рецепторов дофамина-2, в США является единственным одобренным препаратом для лечения гастропареза, в том числе ИГП [38]. Лечение домперидоном

привело к значительному улучшению в проспективных исследованиях пациентов с гастропарезом (63 % пациентов с ИГП, 32 % — с диабетическим гастропарезом и 5 % — после фундопликации) [39] и до 70 % пациентов с ИГП [2].

В недавнем метаанализе [40] продемонстрировано значимое улучшение показателей опорожнения желудка и показателей индекса кардинальных симптомов гастропареза среди пациентов как с ИГП, так и с диабетическим гастропарезом, получающих высокоселективные агонисты 5-HT₄ (велусетраг, фелдисетраг, прукалоприд). Хотя ранее в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на фоне прукалоприда значительное улучшение симптомов и времени опорожнения желудка обнаружено только у пациентов с ИГП, но не с диабетическим гастропарезом [41].

Антагонисты рецептора нейрокинина-1 могут облегчать тошноту и рвоту у пациентов как с идиопатической (апрепитант [42]), так и с диабетической формой заболевания (традипитант [43]).

Эритромицин как агонист рецепторов мотилина улучшает опорожнение желудка на 40–50 % как при ИГП, так и при диабетическом гастропарезе, но клиническая реакция снижается после 4 недель перорального приема эритромицина [44].

Среди пациентов с ИГП прием трициклического антидепрессанта нортриптилина в течение 15 недель оказался неэффективным для облегчения симптомов гастропареза путем изменения висцеральной чувствительности [45].

Интрапилорическая инъекция ботулинического токсина А, снимающая спазм привратника, у пациентов с ИГП улучшает как опорожнение желудка, так и симптомы гастропареза [46], но в другой когорте пациентов с 82,6 % ИГП эти результаты не подтвердились [47].

Предикторами успеха пероральной эндоскопической миотомии желудка (G-РОЕМ), согласно метарегрессионному анализу, являются идиопатическая этиология гастропареза, предшествующее лечение ботулотоксином и электростимуляции желудка с помощью имплантированного устройства Enterra [48]. Немедленный и мощный противорвотный эффект оказала электростимуляция желудка у 38 пациентов (преимущественно с ИГП) с лекарственно-рефрактерным гастропарезом [49]. Однако идиопатическая этиология, по сравнению с диабетической, признана менее благоприятным прогностическим фактором для клинического улучшения гастропареза при электростимуляции желудка в течение 18-месячного наблюдения [50]. Позже в проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании использования электростимуляции желудка в лечении хронической рвоты

у пациентов с ИГП наблюдалось снижение рвоты в течение как начального 6-недельного лечения, так и через 12 месяцев продолжающейся электростимуляции желудка [51].

Установка дренажной чрескожной гастростомы для декомпрессии растянутого желудка может быть полезна для облегчения симптомов у пациентов с рефрактерным ИГП [52]. Гастрэктомия у пациентов с гастропарезом (43 % — после операций на желудке, 34 % — идиопатический и 23 % — диабетический гастропарез) облегчала симптомы гастропареза в 69–89 % случаев в течение 6-месячного наблюдения [53].

Прогноз

Гастропарез не связан с уменьшением продолжительности жизни, однако прогноз зависит от причин возникновения заболевания [11]: у пациентов с диабетическим гастропарезом риск смертности после постановки диагноза в 1,9 раза выше, чем у пациентов с идиопатическим гастропарезом [37]. Через 6 лет наблюдения за пациентами с гастропарезом различной этиологии (ИГП — 36 %) 74 % пациентов нуждались в постоянной прокинетической терапии, 22 % пациентов смогли прекратить ее прием, 5 % пациентов перенесли гастрэктомию, 6,2 % пациентов перешли на электростимуляцию желудка, 7 % пациентов умерли [2]. В проспективном 4-летнем исследовании у пациентов с ИГП и диабетическим гастропарезом независимые отрицательные предикторы улучшения включали избыточный вес/ожирение, курение в анамнезе, прием обезболивающих препаратов, умеренную или сильную боль в животе, выраженный гастроэзофагеальный рефлюкс и умеренную/тяжелую депрессию [54].

Заключение

Идиопатический гастропарез (гастропарез неизвестной причины) — это гетерогенный синдром, характеризующийся задержкой опорожнения желудка и ее симптомами при отсутствии механической обструкции. У пациентов с ИГП обнаруживается широкий спектр нейроиммунологических нарушений желудка. Цели терапии при ИГП включают облегчение симптомов, нормализацию питания и гидратации, улучшение опорожнения желудка, в основном прокинетиками и противорвотными препаратами. Однако пациенты с декомпенсированным ИГП плохо реагируют на лечение. Таким образом, необходимо проведение хорошо спланированных долгосрочных клинических исследований для определения стратегии диагностики и лечения идиопатического гастропареза.

Литература / References

1. Шептулин А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Румянцева Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2020): какие вопросы остаются нерешенными? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):89–94. [Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Rummyantseva D.E. European Society for Neurogastroenterology and Motility Consensus on Gastroparesis: What issues remain unresolved? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):89–94. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-89-94
2. Soykan I., Sivri B., Sarosiek I., Kiernan B., McCallum R.W. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1998;43(11):2398–404. DOI: 10.1023/A:1026665728213
3. Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Szarka L.A., et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1225–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.047
4. Ye Y., Yin Y., Huh S.Y., Almansa C., Bennett D., Camilleri M. Epidemiology, etiology, and treatment of gastroparesis: Real-world evidence from a large US National Claims Database. *Gastroenterology*. 2022;162(1):109–21. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.064
5. Syed A.R., Wolfe M.M., Calles-Escandon J. Epidemiology and diagnosis of gastroparesis in the United States: A population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):50–4. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001231
6. Parkman H.P., Camilleri M., Farrugia G., McCallum R.W., Bharucha A.E., Mayer E.A., et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: Excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(2):113–33. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01434.x
7. Parkman H.P., Yamada G., Van Natta M.L., Yates K., Hasler W.L., Sarosiek I., et al. Ethnic, racial, and sex differences in etiology, symptoms, treatment, and symptom outcomes of patients with gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1489–99. e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.050
8. Wadhwa V., Mehta D., Jobanputra Y., Lopez R., Thota P.N., Sanaka M.R. Healthcare utilization and costs associated with gastroparesis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(24):4428–36. DOI: 10.3748/wjg.v23.i24.4428
9. Pasricha P.J., Grover M., Yates K.P., Abell T.L., Koch K.L., McCallum R.W., et al. Progress in gastroparesis – A narrative review of the work of the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2684–95. e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.022
10. Parkman H.P. Idiopathic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(1):59–68. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.015
11. Schol J., Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., et al.; ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):287–306. DOI: 10.1002/ueg2.12060
12. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L., Nguyen L., Pasricha P.J., Snape W.J., et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Gastroparesis Clinical Research Consortium. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity. *Gastroenterology*. 2011;140(1):101–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.015
13. Григорьева И.Н., Денисова Д.В., Беляевская Е.А., Рахимова К.О., Мустакимова Р.Р., Романова Т.И. Коморбидность ожирения и функциональной диспепсии в популяционной выборке в возрасте 35–54 лет г. Новосибирска. *Атеросклероз*. 2025;21(2):148–55. [Grigorieva I.N., Denisova D.V., Belyaevskaya E.A., Rakhimova K.O., Mustakimova R.R., Romanova T.I. Comorbidity of obesity and dyspepsia in residents of Novosibirsk aged 35–54 years. *Atherosclerosis*. 2025;21(2):148–55. (In Russ.)]. DOI: 10.52727/2078-256X2025-21-2-148-155
14. Parkman H.P., Van Natta M.L., Maurer A.H., Koch K.L., Grover M., Malik Z., et al. Postprandial symptoms in patients with symptoms of gastroparesis: Roles of gastric emptying and accommodation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;323(1):G44–59. DOI: 10.1152/ajpgi.00278.2021
15. Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: Gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? *Gut*. 2007;56(1):29–36. DOI: 10.1136/gut.2005.089508
16. Grover M., Farrugia G., Lurken M.S., Bernard C.E., Faussone-Pellegrini M.S., Smyrk T.C., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1575–85. e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.046
17. Nguyen L., Wilson L.A., Miriel L., Pasricha P.J., Kuo B., Hasler W.L., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Autonomic function in gastroparesis and chronic unexplained nausea and vomiting: Relationship with etiology, gastric emptying, and symptom severity. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(8):e13810. DOI: 10.1111/nmo.13810
18. Knight L.C., Parkman H.P., Brown K.L., Miller M.A., Trate D.M., Maurer A.H., et al. Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(6):968–75.
19. Aziz A.A., Shah R., Aziz M.A., Amir M., Ali I.A. Gender-related differences in the hospitalization outcomes for gastroparesis. *Cureus*. 2025;17(6):e86239. DOI: 10.7759/cureus.86239
20. Parkman H.P., Van Natta M., Yamada G., Grover M., McCallum R.W., Sarosiek I., et al. Body weight in patients with idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(2):e13974. DOI: 10.1111/nmo.13974
21. Abell T.L., Bernstein R.K., Cutts T., Farrugia G., Forster J., Hasler W.L., et al. Treatment of gastroparesis: A multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(4):263–83. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00760.x
22. Евсютина Ю.В., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А., Лемешко З.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Особенности клиники, диагностики и лечения идиопатического гастропареза (Обзор литературы и описание собственного наблюдения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(3):79–84. [Yevsyutina Yu.V., Lyashenko O.S., Poluektova Ye.A., Lemeshko Z.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Features of clinical presentation, diagnostics and treatment of idiopathic gastroparesis (Review of literature and case presentation). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(3):79–84. (In Russ.)].
23. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L., Nguyen L., Pasricha P.J., Snape W.J., et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Gastroparesis Clinical Research Consortium. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(12):1056–64. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.013
24. Cherian D., Parkman H.P. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(3):217–22. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01828.x
25. Parkman H.P., Hallinan E.K., Hasler W.L., Farrugia G., Koch K.L., Calles J., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Nausea and vomiting in gastroparesis: Similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(12):1902–14. DOI: 10.1111/nmo.12893

26. Schol J., Huang I.H., Carbone F., Fernandez L.M.B., Gourcerol G., Ho V., et al. Rome Foundation and International Neurogastroenterology and Motility Societies' Consensus on idiopathic gastroparesis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10(1):68–81. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00284-X
27. Zárate N., Mearin F., Wang X.Y., Hewlett B., Huizinga J.D., Malagelada J.R. Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: Pathological findings and management. *Gut*. 2003;52(7):966–70. DOI: 10.1136/gut.52.7.966
28. Battaglia E., Bassotti G., Bellone G., Dughera L., Serra A.M., Chiusa L., et al. Loss of interstitial cells of Cajal network in severe idiopathic gastroparesis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6172–7. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6172
29. Faussonne-Pellegrini M.S., Grover M., Pasricha P.J., Bernard C.E., Lurken M.S., Smyrk T.C., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Cell Mol Med*. 2012;16(7):1573–81. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01451.x
30. Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J., Lurken M.S., Faussonne-Pellegrini M.S., Smyrk T.C., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):531–9, e249. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01894.x
31. Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J., Parkman H.P., Gibbons S.J., Tonascia J., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Diabetic and idiopathic gastroparesis is associated with loss of CD206-positive macrophages in the gastric antrum. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(6):10.1111/nmo.13018. DOI: 10.1111/nmo.13018
32. Herring B.P., Hoggatt A.M., Gupta A., Griffith S., Nakeeb A., Choi J.N., et al. Idiopathic gastroparesis is associated with specific transcriptional changes in the gastric muscularis externa. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(4):e13230. DOI: 10.1111/nmo.13230
33. Grover M., Gibbons S.J., Nair A.A., Bernard C.E., Zubair A.S., Eisenman S.T., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Transcriptional signatures reveal immune dysregulation in human diabetic and idiopathic gastroparesis. *BMC Med Genomics*. 2018;11(1):62. DOI: 10.1186/s12920-018-0379-1
34. Grover M., Dasari S., Bernard C.E., Chikkamahalalli L.L., Yates K.P., Pasricha P.J., et al. Proteomics in gastroparesis: Unique and overlapping protein signatures in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(5):G716–26. DOI: 10.1152/ajpgi.00115.2019
35. Тазабиев А.Н., Лапина Т.Л., Юрьева Е.Ю., Напалкова Н.Н., Тертычный А.С., Трухманов А.С. и др. Пациент 53 лет с гастропарезом, гипергастринемией и полиповидными образованиями желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):94–8. [Tazabiyev A.N., Lapina T.L., Yuryeva Ye.Yu., Napalkova N.N., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., et al. Gastroparesis, hypergastrinemia and stomach polypoid lesions in 53 years patient. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):94–8. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-94-98
36. Parkman H.P., Yates K.P., Hasler W.L., Nguyen L., Pasricha P.J., Snape W.J., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;141(2):486–98, 498.e1–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.045
37. Ye Y., Jiang B., Manne S., Moses P.L., Almansa C., Bennett D., et al. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. *Gut*. 2021;70(4):644–53. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321277
38. Perkel M.S., Moore C., Hersh T., Davidson E.D. Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: A randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci*. 1979;24(9):662–6. DOI: 10.1007/BF01314461
39. Sarosiek I., Van Natta M., Parkman H.P., Abell T., Koch K.L., Kuo B., et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Effect of domperidone therapy on gastroparesis symptoms: Results of a dynamic cohort study by NIDDK Gastroparesis Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(3):e452–64. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.063
40. Patel P., Zaher E.A., Khataniar H., Ebrahim M.A., Loganathan P. Safety and efficacy of highly selective 5-hydroxytryptamine receptor 4 agonists for diabetic and idiopathic gastroparesis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*. 2024;16(1):e51851. DOI: 10.7759/cureus.51851
41. Carbone F., Van den Houte K., Clevers E., Andrews C., Papathanasopoulos A., Holvoet L., et al. Prucalopride in gastroparesis: A randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1265–74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000304
42. Fahler J., Wall G.C., Leman B.I. Gastroparesis-associated refractory nausea treated with aprepitant. *Ann Pharmacother*. 2012;46(12):e38. DOI: 10.1345/aph.1R484
43. Carlin J.L., Polymeropoulos C., Camilleri M., Lembo A., Fisher M., Kupersmith C., et al. The efficacy of tridipitant in patients with diabetic and idiopathic gastroparesis in a phase 3 randomized placebo-controlled clinical trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(12):2506–16. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.005
44. Richards R.D., Davenport K., McCallum R.W. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(2):203–7.
45. Parkman H.P., Van Natta M.L., Abell T.L., McCallum R.W., Sarosiek I., Nguyen L., et al. Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: The NORIG randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(24):2640–9. DOI: 10.1001/jama.2013.282833
46. Miller L.S., Szych G.A., Kantor S.B., Bromer M.Q., Knight L.C., Maurer A.H., et al. Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1653–60. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05823.x
47. Arts J., Holvoet L., Caenepeel P., Bisschops R., Sifrim D., Verbeke K., et al. Clinical trial: A randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(9):1251–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03467.x
48. Mohan B.P., Chandan S., Jha L.K., Khan S.R., Kotagiri R., Kassab L.L., et al. Clinical efficacy of gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM) in the treatment of refractory gastroparesis and predictors of outcomes: A systematic review and meta-analysis using surgical pyloroplasty as a comparator group. *Surg Endosc*. 2020;34(8):3352–67. DOI: 10.1007/s00464-019-07135-9
49. Abell T.L., Van Cutsem E., Abrahamsson H., Huizinga J.D., Konturek J.W., Galmiche J.P., et al. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis. *Digestion*. 2002;66(4):204–12. DOI: 10.1159/000068359
50. Maranki J.L., Lytes V., Meilahn J.E., Harbison S., Friedenber F.K., Fisher R.S., et al. Predictive factors for clinical improvement with Enterra gastric electric stimulation treatment for refractory gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2008;53(8):2072–8. DOI: 10.1007/s10620-007-0124-7
51. McCallum R.W., Sarosiek I., Parkman H.P., Snape W., Brody F., Wo J., et al. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms of idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(10):815–e636. DOI: 10.1111/nmo.12185
52. Kim C.H., Nelson D.K. Venting percutaneous gastrostomy in the treatment of refractory idiopathic gastroparesis. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(1):67–70. DOI: 10.1016/S0016-5107(98)70301-3

53. Bhayani N.H., Sharata A.M., Dunst C.M., Kurian A.A., Reavis K.M., Swanstrom L.L. End of the road for a dysfunctional end organ: Laparoscopic gastrectomy for refractory gastroparesis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(3):411–7. DOI: 10.1007/s11605-014-2609-y
54. Pasricha P.J., Yates K.P., Nguyen L., Clarke J., Abell T.L., Farrugia G., et al. Outcomes and factors associated with reduced symptoms in patients with gastroparesis. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1762–74.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.008

Сведения об авторе

Григорьева Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, профессор отдела образования, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук».

Контактная информация: grigorieva2024@yandex.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Information about the author

Irina N. Grigor'eva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Gastroenterology Laboratory, Professor of the Education Department, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institution of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

Contact information: grigorieva2024@yandex.ru;
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Поступила: 28.08.2025 Принята: 24.11.2025 Опубликовано: 26.02.2026
Submitted: 28.08.2025 Accepted: 24.11.2025 Published: 26.02.2026



Idiopathic Gastroparesis

Irina N. Grigor'eva

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institution of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to characterize the incidence, clinical features, pathophysiological mechanisms, diagnosis and treatment of patients with idiopathic gastroparesis.

Material and methods. The search for sources was carried out in publicly available databases of peer-reviewed scientific literature RSCI, CyberLeninka, PubMed/MEDLINE, Google Scholar in 1990–2025 using the keywords “idiopathic gastroparesis”, “symptoms”, “pathophysiology”, “diagnosis”, “treatment”, “consensus”.

Results. The Consensus of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility on gastroparesis (2021) and the Rome Foundation and International Neurogastroenterology and Motility Societies Consensus on idiopathic gastroparesis (2025) define idiopathic gastroparesis (gastroparesis of unknown etiology) as symptoms of nausea and vomiting, often accompanied by postprandial fullness and early satiety, associated with delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. According to expert estimates, the incidence of gastroparesis in the USA is 0.16–4 %. Among the possible pathophysiological mechanisms of idiopathic gastroparesis (dysfunction of *n. vagus* and smooth muscle cells, loss of interstitial cells of Cajal, nNOS, macrophages, expressing heme oxygenase-1, abnormalities of syncytium of PDGFR α ⁺-cells, etc.), autonomic neuropathy with loss of enteric nerves is the most proven. In the diagnosis of idiopathic gastroparesis, 4-hour scintigraphy and ¹³C breath test are preferred. Consensus recommendations for the idiopathic gastroparesis treatment: nutritional support, from the spectrum of pharmacological and surgical interventions, prokinetics and antiemetics are potentially useful. However, the results of treatment often do not adequately address clinical needs.

Conclusion. Large-scale prospective studies of alternative approaches to diagnosis and to individualized methods of idiopathic gastroparesis treatment are needed.

Keywords: idiopathic gastroparesis, symptoms, pathophysiology, diagnosis, treatment, consensus

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

Funding: the work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular-genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

For citation: Grigor'eva I.N. Idiopathic Gastroparesis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-7-15>

Идиопатический гастропарез

И.Н. Григорьева

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация

Цель: дать характеристику частоты, клинических признаков, патофизиологических механизмов, диагностики и лечения пациентов с идиопатическим гастропарезом.

Материал и методы. Поиск источников проводили в общедоступных базах данных рецензируемой научной литературы РИНЦ, CyberLeninka, PubMed/MEDLINE, Google Scholar в 1990–2025 гг. по ключевым словам «идиопатический гастропарез», «симптомы», «патофизиология», «диагностика», «лечение», «консенсус».

Результаты. Консенсусы Объединенного европейского гастроэнтерологического общества международного общества нейрогастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2021) и Римского фонда по идиопатическому гастропарезу (2025) определяют идиопатический гастропарез как симптомы тошноты и рвоты с часто сопутствующими постприандиальным переполнением и ранним насыщением, связанные с задержкой опорожнения желудка при отсутствии механической обструкции. По оценкам экспертов, частота гастропареза в США составляет 0,16–4 %. Среди возможных патофизиологических механизмов идиопатического гастропареза (дисфункция *n. vagus* и гладкомышечных клеток, потеря интерстициальных клеток Кахала, nNOS, макрофагов, экспрессирующих гемоксигеназу-1, аномалии синцития PDGFR α ⁺-клеток и др.), наиболее доказана автономная нейропатия с потерей энтеральных нервов. В диагностике идиопатического гастропареза предпочтительны сцинтиграфия в течение 4 часов и ¹³C-дыхательный тест. Рекомендации Консенсусов в лечении идиопатического гастропареза: нутрициологическая поддержка, из всего спектра фармакологических и хирургических вмешательств потенциально полезными являются прокинетики и противорвотные средства. Однако зачастую результаты лечения не удовлетворяют клиническим потребностям.

Заключение. Необходимы широкомасштабные проспективные исследования альтернативных подходов к диагностике и индивидуализированных методов лечения идиопатического гастропареза.

Ключевые слова: идиопатический гастропарез, симптомы, патофизиология, диагностика, лечение, консенсус

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Для цитирования: Григорьева И.Н. Идиопатический гастропарез. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-7-15>

Introduction

Gastroparesis is a complex of symptoms associated with delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. The main symptoms are nausea, vomiting, fullness after eating, early satiety, epigastric pain, bloating in the upper abdomen, and belching. Symptoms must persist for more than three months [1, 2].

The prevalence of gastroparesis is unknown because the diagnosis of gastroparesis requires the determination of gastric emptying in the entire population sample, which has not been done so far, and gastric emptying has been assessed only in individuals who sought medical care [3] or from medical records [4, 5]. For example, the age-adjusted prevalence of gastroparesis estimated by various methods in the USA was 9.6 for men and 37.8 for women per 100,000 person-years [3]. In another epidemiological study the age- and sex-standardized prevalence of gastroparesis was 267.7 per 100,000 adults [4], in a large cross-sectional population study (>43 million medical records) this figure was 0.16 % [5], and according to an estimate by a group of leading experts on gastroparesis, H.P. Parkman et al., this disease may affect 5 million [6] or up to 4 % of the US population [7]. Over the past 16 years, the aggregate charges (i.e., “national bill”) for gastroparesis increased by 1026 % to \$568.42 million annually [8].

Clinical features of idiopathic gastroparesis

By etiology, gastroparesis is divided into several categories: in the most cited classical study in the world by I. Soykan et al. [2], among patients with gastroparesis, the incidence of idiopathic form is 36 %, diabetic gastroparesis – 29 %, post-surgical gastroparesis – 13 %, gastroparesis in Parkinson’s disease – 7.5 %, in collagenoses – 4.8 %, intestinal pseudo-obstruction – 4.1 %, and of mixed causes – 6 %. In an epidemiological study, the incidence of diabetic gastroparesis was 57.4 %, post-surgical – 15 %, drug-induced gastroparesis – 11.8 %, and idiopathic gastroparesis – 11.3 % [4]. In the study of gastroparesis in Olmsted County (USA),

49.4 % of patients were diagnosed with idiopathic gastroparesis and 25.3 % with diabetic gastroparesis [3]. In the Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC) registry of 1,400 patients with gastroparesis, almost two-thirds of all cases were idiopathic gastroparesis [9].

Idiopathic gastroparesis (IGP) is a gastroparesis of unknown cause, diagnosed based on the absence of diabetes mellitus, previous gastric surgery, other endocrine, neurological, or rheumatological causes, and the use of medications that can delay gastric emptying (opioids, anticholinergics, calcium channel blockers, tricyclic antidepressants, etc.) [10]. A frequent overlap of symptoms of IGP and functional dyspepsia has been noted [6, 10, 11], with 86 % of patients with IGP meeting the criteria for functional dyspepsia, while 1.2 % meet the criteria for epigastric pain syndrome, and 91.0 % meet the criteria for postprandial distress syndrome [12], the latter being significantly more common than epigastric pain syndrome [13]. This complicates the diagnosis of gastroparesis, so it has been proposed to classify patients with a predominance of nausea and vomiting associated with more pronounced retention of gastric emptying as “gastroparesis”, and to define early satiety, postprandial fullness, and pain or burning in the epigastrium as the cardinal symptoms of “functional dyspepsia” [6, 11].

The predominant symptoms in patients with IGP were nausea (34 %), vomiting (19 %), abdominal pain (23 %), bloating (7 %), gastroesophageal reflux (6 %) [12], and postprandial fullness [14]. Overall, 22 % of patients with IGP reported chronic stable symptoms, 29 % had refractory symptoms and were unable to maintain oral feeding; in half of the cases, the onset of IGP symptoms was acute [12]. In another study, patients with IGP were more likely to report nausea (79 %), vomiting (41 %), pain (71 %), bloating (90 %), postprandial fullness (97 %), as well as early satiety (72 %), epigastric burning (62 %), and belching (57 %) [15]. In IGP, increased sensitivity to gastric distension was observed, associated with the nature

and severity of gastroparesis symptoms (higher incidence of early satiety, epigastric pain and weight loss, $p < 0.005$ in all cases) [15].

IGP is more common in women — according to various data, 69 % [7], 75 % [12, 16], 91 % of cases [17]. It has been proven that in normal young premenopausal women, gastric emptying occurs more slowly than in men [18]. Women have more severe symptoms of gastroparesis [7], they are more often hospitalized for gastroparesis, but in men, clinical outcomes of gastroparesis are significantly worse than in women [19]. 46 % of patients with IGP were overweight [10]. Among women with IGP, compared to men, a lower frequency of overweight and smoking was noted [12]. In patients with IGP, body weight is directly associated with upper abdominal pain ($p = 0.01$) and vice versa — with the severity of abdominal bloating ($p < 0.001$) [20]. Depression was noted in 23 % of patients with IGP, gastroesophageal reflux — in up to 40 % of patients [2].

The clinical severity of gastroparesis can be assessed using the American Neurogastroenterology and Motility Society (ANMS) scale for the treatment of gastroparesis: Grade 1 — mild gastroparesis (symptoms are controlled with a normal diet); Grade 2 — compensated gastroparesis (symptoms are partially controlled with diet therapy and medications); Grade 3 — gastroparesis with gastric failure (refractory symptoms) [21, 22]. Severe Grade 3 IGP were associated with the use of antiemetics (odds ratio (OR) — 4.06; $p = 0.004$), use of total/parenteral support (OR = 6.41; $p < 0.001$), and nausea severity (OR = 1.45; $p = 0.006$), while postmenopause was associated with mild IGP of Grade 1 (OR = 0.30; $p = 0.004$) [12].

Compared with diabetic gastroparesis, patients with IGP were on average 13 years younger at the onset of symptoms, had lower body weight, less often required inpatient treatment for gastroparesis [23], and had less severe vomiting, both in terms of severity and the number of episodes [24]. Vomiting was less common in IGP (57 %) compared with diabetic gastroparesis (81 %, $p = 0.004$) [25], whereas patients with IGP had more severe early satiety and postprandial fullness subscores [23]. Nausea, which worsens during or after meals, was generally more common in IGP (52.4 %) compared with diabetic gastroparesis (32.7 %) [25]. Upper abdominal pain was more common in IGP than in diabetic gastroparesis (76 % — IGP, 60 % — type 1 diabetes mellitus, 70 % — type 2 diabetes mellitus; $p = 0.01$) [23]. According to H.P. Parkman et al. [23], IGP may have more pronounced sensory and/or

accommodation dysfunction with a predominance of abdominal pain and fullness, while diabetic gastroparesis may be more likely to be caused by motor dysfunction with a predominance of vomiting and delay of gastric emptying.

The consensus of the Rome Foundation and the International Societies of Neurogastroenterology and Motility on IGP (2025) defined nausea and vomiting as the cardinal symptoms of IGP, often accompanied by symptoms of early satiety and postprandial fullness [26].

Pathophysiological mechanisms of idiopathic gastroparesis

The main links in the pathogenesis of IGP are still not fully understood; it is believed that immune-mediated mechanisms are associated (Fig. 1):

- with abnormal function of the enteric nervous system — a decrease in the number of enteric nerve fibers in IGP by 14 % [16] or even 69 % [27];

- with loss of vagal function — a higher sympathovagal balance at rest (LFa/RFa), associated with a decrease in parasympathetic activity, leads to impaired coordination of antropyloroduodenal motility of the stomach and is therefore associated with more severe upper gastrointestinal symptoms in patients with IGP, but not with diabetic gastroparesis [17];

- with the loss of non-muscle cells of mesenchymal origin within the muscular layer of the gastrointestinal tract, the so-called interstitial cells of Cajal, pacemaker cells [28], the loss of which is associated with a disruption in the generation and propagation of slow waves, which leads to abnormal gastric emptying: in patients with IGP, compared with diabetic form, more diffuse and much more pronounced damage to the ultrastructure of interstitial cells of Cajal was noted in electron microscopic [16] and immunohistochemical studies [29], but the loss of interstitial cells of Cajal did not correlate with the severity of gastroparesis symptoms [30];

- with decreased expression of neuronal nitric oxide synthase (nNOS), detected in 40 % of patients with IGP and in 20 % of patients with diabetic gastroparesis — this leads to deterioration of gastric accommodation and pyloric relaxation [16];

- with increased leukocyte infiltration with immunoreactive CD45 and CD68 in the myenteric plexus, which regulates contraction and relaxation of gastric smooth muscles [16], and in patients with IGP, overall clinical severity and nausea are associated with the presence of myenteric immune infiltrate [30];

- with loss of CD206⁺ anti-inflammatory macrophages of the antral circular muscles [31];

- with changes in the expression of immune genes in transcriptome profiling of human gastric

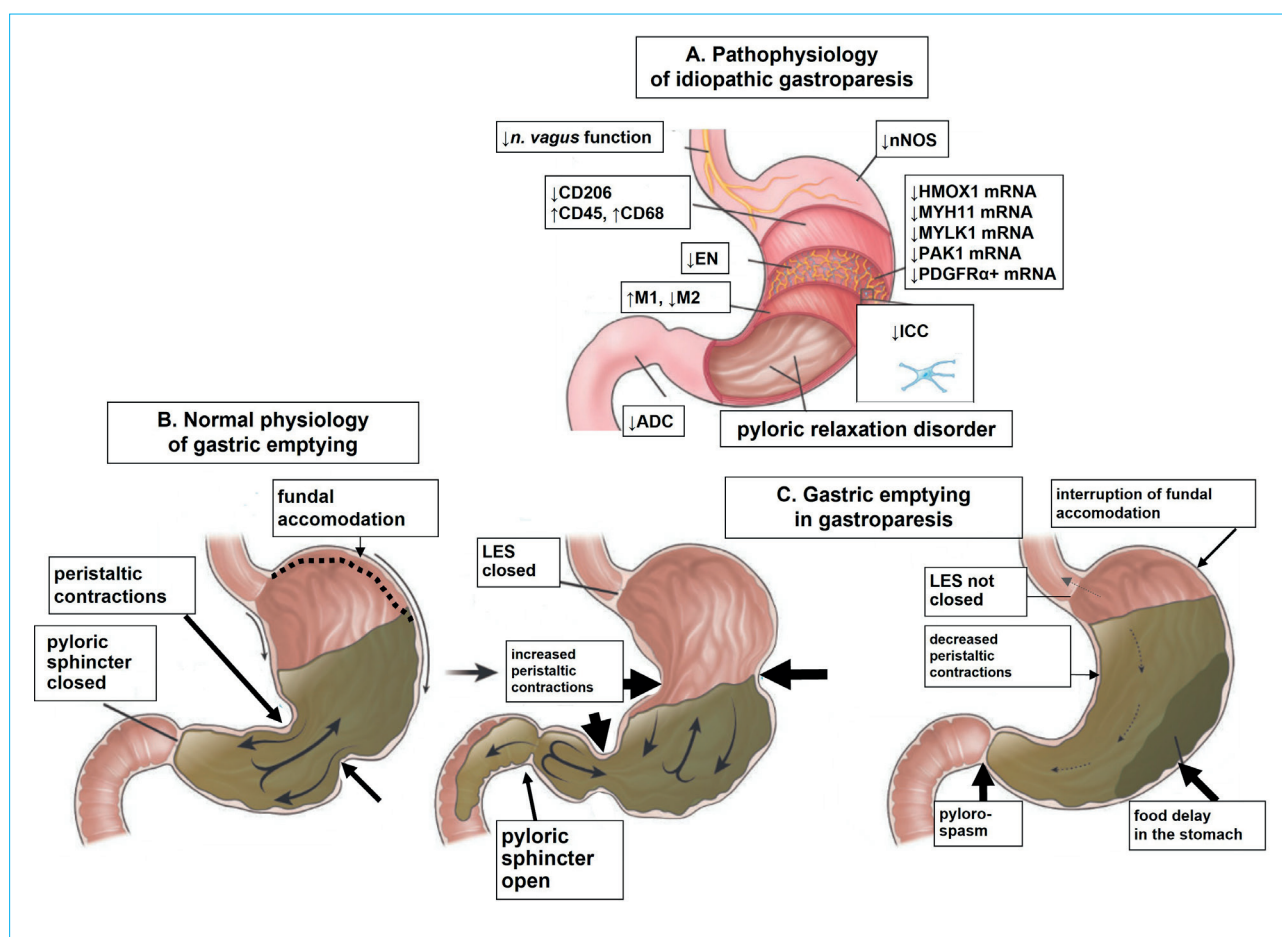


Figure. Pathophysiology of idiopathic gastroparesis (A) and gastric emptying in normal (B) and gastroparetic (C) conditions (adapted from <https://patient.gastro.org/gastroparesis/>): CD45 and CD68 – general immune cells; CD206 – a membrane protein expressed on anti-inflammatory macrophages; EN – enteric nerves; M1 – pro-inflammatory macrophages; M2 – anti-inflammatory macrophages; ADC – antroduodenal coordination; nNOS – neuronal nitric oxide synthase; HMOX1 mRNA – mRNA encoding the heme oxygenase-1 gene *HMOX1*; MYH11 mRNA – mRNA encoding the smooth muscle myosin heavy chain protein MYH11; MYLK1 mRNA – mRNA encoding the smooth muscle myosin light chain kinase MYLK1; PAK1 mRNA – mRNA encoding the p21-activated kinase PAK1; PDGFRα+ mRNA – mRNA encoding the platelet-derived growth factor receptor α-positive (PDGFRα+) on intramuscular fibroblasts; ICC – interstitial cell of Cajal; LES – lower esophageal sphincter

muscle tissue [32, 33] and proteomic analysis [34] – in IGP, a decrease in the expression of smooth muscle cell mRNA encoding specific contractile and regulatory proteins (in particular, myosin MYH11 and kinases MYLK1 and PAK1) and a decrease in the number of intramuscular fibroblast-like cells expressing platelet-derived growth factor receptor α-positive (PDGFRα+), which affect neurotransmission and thereby controls the contractility of the stomach muscles, forming, together with interstitial cells of Cajal and smooth muscle cells, an integrated unit called a syncytium, as well as a decrease in HMOX1 mRNA encoding the hemoxygenase-1 protein (a cytoprotective enzyme that is expressed in CD206+ macrophages and protects interstitial cells of Cajal

from oxidative stress) were detected [32]; an increase in enriched genes of the proinflammatory M1 macrophage phenotype (0.04 ± 0.03 % in patients with IGP vs. 0.004 ± 0.007 % of genes in controls, $p = 0.02$ [33]) and a decrease in the anti-inflammatory M2 phenotype [33, 34]. The authors [32] believe that IGP may be associated to a greater extent with changes in the expression of contractile proteins by smooth muscle cells and the loss of PDGFRα+ fibroblast-like cells than with the loss of interstitial cells of Cajal.

However, among the ESNM experts (2021), no qualified majority was achieved to support the key pathophysiological role of interstitial cells of Cajal loss, vague nerve function, smooth muscle changes,

genetic factors, cytokine release, peptide hormones in susceptibility to gastroparesis and the occurrence of gastroparesis symptoms, but enteric nerve loss is recognized as a pathophysiological mechanism in gastroparesis [11].

Characteristics of the degree of gastric retention in gastric hyperplasia

A generally accepted method for assessing of gastric emptying for the diagnosis of gastroparesis is scintigraphy examination of gastric emptying from solid food labeled with ^{99m}Tc with visualization for 4 hours (the criteria for gastric emptying delay are detection of $> 60\%$ of the contents in the stomach after 2 hours, and $> 10\%$ — after 4 hours) [7, 11, 12, 14, 23, 26]. In addition to scintigraphy, ^{13}C breath test, wireless capsule for motility assessment, antropyloroduodenal manometry, electrogastrography [10, 11, 21, 26], transabdominal ultrasound [35], etc. are used to diagnose IGP. According to scintigraphy results, 45 % of patients with IGP had mild delay of gastric emptying ($\leq 20\%$ of gastric contents) at 4 hours, 27 % had moderate delay of gastric emptying ($> 20\text{--}35\%$), and 28 % had severe delay of gastric emptying ($> 35\%$) [12]. The 4-hour delay of gastric emptying rate in scintigraphy in IGP patients with overweight or normal weight was 31 and 26 %, respectively [12].

Compared to IGP, delay of gastric emptying was higher in patients with diabetic gastroparesis [23]. Thus, delay of gastric emptying on 4-hour scintigraphy was confirmed in 16 % of patients with IGP and in 29 % of patients with diabetic form ($p = 0.01$), but in the IGP experienced more symptoms after taking a test breakfast for scintigraphy compared to patients with diabetic gastroparesis [14].

In patients with IGP, histological examination of full-thickness biopsies did not reveal any correlation between the delay of gastric emptying degree on 4-hour scintigraphy and loss of interstitial cells of Cajal or enteric nerves, which, on the contrary, was confirmed in patients with diabetic gastroparesis [30].

Certain studies have identified a moderate correlation between the severity of IGP symptoms and the 4-hour gastric emptying rate ($r = 0.169$; $p = 0.035$) [12, 24]. Conversely, other investigations found no correlation between the overall severity of IGP symptoms and gastric emptying parameters [10, 11, 15, 25]. Based on these latter findings, some authors [15] have concluded that in patients with IGP, the symptom profile is determined by proximal stomach dysfunction rather than by the severity of delayed gastric emptying.

Treatment

Since 64 % of patients with IGP or diabetic gastroparesis have deficiencies in calories, vitamins A,

B₆, C, K, iron, potassium, zinc, and minerals [36], dietary modification is useful in the treatment of patients with IGP, and rehydration and nutritional support in the form of enteral or parenteral nutrition may be required in cases of severe weight loss or intractable vomiting [11].

An epidemiological study of IGP in Great Britain showed that 31.6 % of patients with IGP did not receive any formal pharmacological therapy after diagnosis [37]. The Rome Foundation and International Societies of Neurogastroenterology and Motility consensus on IGP recommended diet, nutritional support, and opioid cessation for treatment, and considered antiemetic and prokinetic agents to be potentially useful [26]. The United European Society of Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility Consensus Panel on gastroparesis agreed on the use of dietary interventions as well as prokinetics as a group and 5-HT₄ receptor agonists as a class [11]. There is no consensus on the efficacy of proton pump inhibitors, different types of antiemetics (5HT₃ antagonists ondansetron, granisetron, etc.), 5-HT_{1A} agonists (tandospirone, buspirone), ghrelin receptor agonists (relamorelin, ulimorelin, TZP-102), motilin receptor agonists (camicinal, mitemcinal, erythromycin, clarithromycin), neurokinin-1 receptor antagonists (aprepitant, tradipitant), opioid antagonists (naloxone, naloxegol), phosphodiesterase-5 inhibitor (sildenafil), non-selective cannabinoid receptor agonists (tetrahydrocannabinol, dronabinol), tricyclic antidepressants (nortriptyline), selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, antidepressant mirtazapine, other neuromodulators, herbal medicine (including Iberogast STW-5), acupuncture, or psychological therapy (including hypnotherapy and cognitive behavioral therapy) for gastroparesis. The same applies to invasive treatments: botulinum toxin injections, gastric electrical stimulation, pyloric endoscopic myotomy, or (partial) gastrectomy [11].

In this review, we will only present a few studies of treatment approaches that identify patients with IGP. Metoclopramide, a dopamine-2 receptor antagonist, is the only drug approved in the United States for the treatment of gastroparesis, including IGP [38]. Treatment with domperidone resulted in significant improvement in prospective studies of patients with gastroparesis (63 % of patients with IGP, 32 % — with diabetic gastroparesis, and 5 % — after fundoplication) [39] and up to 70 % of patients with IGP [2].

A recent meta-analysis [40] demonstrated significant improvements in gastric emptying and GCSI scores among patients with both idiopathic and diabetic gastroparesis receiving highly selective 5-HT₄ agonists (velusetrag, felcisetrag, prucalopride),

although a previous randomized, placebo-controlled trial using prucalopride found significant improvements in symptoms and gastric emptying only in patients with IGP, but not in patients with diabetic gastroparesis [41].

Neurokinin-1 receptor antagonists can alleviate nausea and vomiting in IGP (aprepitant [42]) and in patients with both idiopathic and diabetic gastroparesis (trapiditant [43]). Erythromycin, a motilin receptor agonist, improves gastric emptying by 40–50 % in both idiopathic and diabetic gastroparesis, but the clinical response declines after 4 weeks of oral erythromycin [44].

Among patients with IGP, 15 weeks of the tricyclic antidepressant nortriptyline was ineffective in alleviating gastroparesis symptoms by altering visceral sensitivity [45].

Intrapyloric injection of botulinum toxin A, which relieves pyloric spasm, improves both gastric emptying and gastroparesis symptoms in patients with IGP [46], but these results were not confirmed in another cohort of patients with 82.6 % IGP [47]. Predictors of success after peroral endoscopic gastric myotomy (G-POEM) were found in a meta-regression analysis to be idiopathic etiology of gastroparesis, previous treatment with botulinum toxin, and gastric electrical stimulation with Enterra device [48]. Gastric electrical stimulation had an immediate and powerful antiemetic effect in 38 patients (mainly with IGP) with drug-refractory gastroparesis [49]. However, idiopathic etiology, compared with diabetic one, was found to be a less favorable prognostic factor for clinical improvement of gastroparesis treatment in gastric electrical stimulation during an 18-month follow-up [50]. More recently, a prospective, double-blind, randomized trial of gastric electrical stimulation in the treatment of chronic vomiting in patients with IGP showed a reduction in vomiting both during the initial 6-week treatment and after 12 months of ongoing course of electrostimulation [51]. Placement of a percutaneous gastrostomy tube to decompress the distended stomach may be useful for symptomatic relief in patients with refractory

IGP [52]. Gastrectomy in patients with gastroparesis (43 % — after gastric surgeries, 34 % — with IGP, and 23 % — with diabetic gastroparesis) relieved symptoms of gastroparesis in 69–89 % of cases during a 6-month follow-up [53].

Prognosis

Gastroparesis is not associated with a reduction in life expectancy, but the prognosis depends on the cause of the disease [11]: patients with diabetic gastroparesis have a 1.9-fold higher risk of mortality after diagnosis than patients with idiopathic gastroparesis [37]. After 6 years of follow-up in patients with gastroparesis of various etiologies (36 % — IGP), 74 % of patients required ongoing prokinetic therapy, 22 % of patients were able to discontinue it, 5 % of patients underwent gastrectomy, 6.2 % of patients switched to gastric electric stimulation, and 7 % of patients died [2]. In a prospective 4-year study in patients with idiopathic and diabetic form of the gastroparesis, independent negative predictors of improvement included overweight/obesity, smoking history, use of pain medications, moderate to severe abdominal pain, severe gastroesophageal reflux, and moderate/severe depression [54].

Conclusion

Idiopathic gastroparesis (IGP) is a heterogeneous syndrome characterized by delayed gastric emptying and its associated symptoms in the absence of mechanical obstruction. Patients with IGP exhibit a broad spectrum of neuroimmunological gastric dysfunctions. The therapeutic objectives for IGP involve symptom alleviation, normalization of nutritional status and hydration, and improvement of gastric emptying, primarily through the use of prokinetic and antiemetic agents. However, patients with decompensated IGP demonstrate poor responsiveness to treatment. Consequently, there is a compelling need for well-designed, long-term clinical trials to establish definitive diagnostic and therapeutic strategies for idiopathic gastroparesis.

References / Литература

1. Шептулин А.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Румянцева Д.Е. Согласительное совещание Европейского общества нейргастроэнтерологии и моторики по гастропарезу (2020): какие вопросы остаются нерешенными? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):89–94. [Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Romyantseva D.E. European Society for Neurogastroenterology and Motility Consensus on Gastroparesis: What issues remain unresolved? *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):89–94. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-89-94
2. Soykan I., Sivri B., Sarosiek I., Kiernan B., McCallum R.W. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1998;43(11):2398–404. DOI: 10.1023/A:1026665728213
3. Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Szarka L.A., et al. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1225–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.047
4. Ye Y., Yin Y., Huh S.Y., Almansa C., Bennett D., Camilleri M. Epidemiology, etiology, and treatment of gastroparesis: Real-world evidence from a large US National

- Claims Database. *Gastroenterology*. 2022;162(1):109–21. e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.09.064
5. Syed A.R., Wolfe M.M., Calles-Escandon J. Epidemiology and diagnosis of gastroparesis in the United States: A population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):50–4. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001231
 6. Parkman H.P., Camilleri M., Farrugia G., McCallum R.W., Bharucha A.E., Mayer E.A., et al. Gastroparesis and functional dyspepsia: Excerpts from the AGA/ANMS meeting. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(2):113–33. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01434.x
 7. Parkman H.P., Yamada G., Van Natta M.L., Yates K., Hasler W.L., Sarosiek I., et al. Ethnic, racial, and sex differences in etiology, symptoms, treatment, and symptom outcomes of patients with gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(8):1489–99.e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.030
 8. Wadhwa V., Mehta D., Jobanputra Y., Lopez R., Thota P.N., Sanaka M.R. Healthcare utilization and costs associated with gastroparesis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(24):4428–36. DOI: 10.3748/wjg.v23.i24.4428
 9. Pasricha P.J., Grover M., Yates K.P., Abell T.L., Koch K.L., McCallum R.W., et al. Progress in gastroparesis – A narrative review of the work of the Gastroparesis Clinical Research Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(12):2684–95.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.022
 10. Parkman H.P. Idiopathic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(1):59–68. DOI: 10.1016/j.gtc.2014.11.015
 11. Schol J., Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., et al.; ESNM Gastroparesis Consensus Group. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):287–306. DOI: 10.1002/ueg2.12060
 12. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L., Nguyen L., Pasricha P.J., Snape W.J., et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Gastroparesis Clinical Research Consortium. Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying, and gastroparesis severity. *Gastroenterology*. 2011;140(1):101–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.015
 13. Григорьева И.Н., Денисова Д.В., Беляевская Е.А., Рахимова К.О., Мустакимова Р.Р., Романова Т.И. Коморбидность ожирения и функциональной диспепсии в популяционной выборке в возрасте 35–54 лет г. Новосибирска. *Атеросклероз*. 2025;21(2):148–55. [Grigorieva I.N., Denisova D.V., Belyaevskaya E.A., Rakhimova K.O., Mustakimova R.R., Romanova T.I. Comorbidity of obesity and dyspepsia in residents of Novosibirsk aged 35–54 years. *Atherosclerosis*. 2025;21(2):148–55. (In Russ.)]. DOI: 10.52727/2078-256X2025-21-2-148-155
 14. Parkman H.P., Van Natta M.L., Maurer A.H., Koch K.L., Grover M., Malik Z., et al. Postprandial symptoms in patients with symptoms of gastroparesis: Roles of gastric emptying and accommodation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;323(1):G44–59. DOI: 10.1152/ajpgi.00278.2021
 15. Karamanolis G., Caenepeel P., Arts J., Tack J. Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: Gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? *Gut*. 2007;56(1):29–36. DOI: 10.1136/gut.2005.089508
 16. Grover M., Farrugia G., Lurken M.S., Bernard C.E., Faussone-Pellegrini M.S., Smyrk T.C., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Cellular changes in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1575–85.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.046
 17. Nguyen L., Wilson L.A., Miriel L., Pasricha P.J., Kuo B., Hasler W.L., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Autonomic function in gastroparesis and chronic unexplained nausea and vomiting: Relationship with etiology, gastric emptying, and symptom severity. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(8):e13810. DOI: 10.1111/nmo.13810
 18. Knight L.C., Parkman H.P., Brown K.L., Miller M.A., Trate D.M., Maurer A.H., et al. Delayed gastric emptying and decreased antral contractility in normal premenopausal women compared with men. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(6):968–75.
 19. Aziz A.A., Shah R., Aziz M.A., Amir M., Ali I.A. Gender-related differences in the hospitalization outcomes for gastroparesis. *Cureus*. 2025;17(6):e86239. DOI: 10.7759/cureus.86239
 20. Parkman H.P., Van Natta M., Yamada G., Grover M., McCallum R.W., Sarosiek I., et al. Body weight in patients with idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(2):e13974. DOI: 10.1111/nmo.13974
 21. Abell T.L., Bernstein R.K., Cutts T., Farrugia G., Forster J., Hasler W.L., et al. Treatment of gastroparesis: A multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(4):263–83. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00760.x
 22. Евсютина Ю.В., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А., Лемешко З.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Особенности клиники, диагностики и лечения идиопатического гастропареза (Обзор литературы и описание собственного наблюдения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(3):79–84. [Yevsyutina Yu.V., Lyashenko O.S., Poluektova Ye.A., Lemeshko Z.A., Sheptulin A.A., Ivashkin V.T. Features of clinical presentation, diagnostics and treatment of idiopathic gastroparesis (Review of literature and case presentation). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;23(3):79–84. (In Russ.)].
 23. Parkman H.P., Yates K., Hasler W.L., Nguyen L., Pasricha P.J., Snape W.J., et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Gastroparesis Clinical Research Consortium. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(12):1056–64. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.013
 24. Cherian D., Parkman H.P. Nausea and vomiting in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(3):217–22. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01828.x
 25. Parkman H.P., Hallinan E.K., Hasler W.L., Farrugia G., Koch K.L., Calles J., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Nausea and vomiting in gastroparesis: Similarities and differences in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(12):1902–14. DOI: 10.1111/nmo.12893
 26. Schol J., Huang I.H., Carbone F., Fernandez L.M.B., Gourcerol G., Ho V., et al. Rome Foundation and International Neurogastroenterology and Motility Societies' Consensus on idiopathic gastroparesis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10(1):68–81. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00284-X
 27. Zárate N., Mearin F., Wang X.Y., Hewlett B., Huizinga J.D., Malagelada J.R. Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: Pathological findings and management. *Gut*. 2003;52(7):966–70. DOI: 10.1136/gut.52.7.966
 28. Battaglia E., Bassotti G., Bellone G., Dughera L., Serra A.M., Chiusa L., et al. Loss of interstitial cells of Cajal network in severe idiopathic gastroparesis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6172–7. DOI: 10.3748/wjg.v12.i38.6172
 29. Faussone-Pellegrini M.S., Grover M., Pasricha P.J., Bernard C.E., Lurken M.S., Smyrk T.C., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Ultrastructural differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *J Cell Mol Med*. 2012;16(7):1573–81. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01451.x
 30. Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J., Lurken M.S., Faussone-Pellegrini M.S., Smyrk T.C., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Clinical-histological associations in gastroparesis: results from the Gastroparesis Clinical Research Consor-

- tium. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(6):531–9, e249. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01894.x
31. Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J., Parkman H.P., Gibbons S.J., Tonascia J., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Diabetic and idiopathic gastroparesis is associated with loss of CD206-positive macrophages in the gastric antrum. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(6):10.1111/nmo.13018. DOI: 10.1111/nmo.13018
 32. Herring B.P., Hoggatt A.M., Gupta A., Griffith S., Nakeeb A., Choi J.N., et al. Idiopathic gastroparesis is associated with specific transcriptional changes in the gastric muscularis externa. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13230. DOI: 10.1111/nmo.13230
 33. Grover M., Gibbons S.J., Nair A.A., Bernard C.E., Zubair A.S., Eisenman S.T., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Transcriptomic signatures reveal immune dysregulation in human diabetic and idiopathic gastroparesis. *BMC Med Genomics.* 2018;11(1):62. DOI: 10.1186/s12920-018-0379-1
 34. Grover M., Dasari S., Bernard C.E., Chikkamahalalli L.L., Yates K.P., Pasricha P.J., et al. Proteomics in gastroparesis: Unique and overlapping protein signatures in diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(5):G716–26. DOI: 10.1152/ajpgi.00115.2019
 35. Тазабиев А.Н., Лапина Т.Л., Юрьева Е.Ю., Напалкова Н.Н., Тертышный А.С., Трухманов А.С. и др. Пациент 53 лет с гастропарезом, гипергастринемией и полиповидными образованиями желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(1):94–8. [Tazabiyev A.N., Lapina T.L., Yuryeva Ye.Yu., Napalkova N.N., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., et al. Gastroparesis, hypergastrinemia and stomach polypoid lesions in 53 years patient. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(1):94–8. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-94-98
 36. Parkman H.P., Yates K.P., Hasler W.L., Nguyen L., Pasricha P.J., Snape W.J., et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology.* 2011;141(2):486–98, 498. e1–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.045
 37. Ye Y., Jiang B., Mamme S., Moses P.L., Almansa C., Bennett D., et al. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. *Gut.* 2021;70(4):644–53. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321277
 38. Perkel M.S., Moore C., Hersh T., Davidson E.D. Metoclopramide therapy in patients with delayed gastric emptying: A randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci.* 1979;24(9):662–6. DOI: 10.1007/BF01314461
 39. Sarosiek I., Van Natta M., Parkman H.P., Abell T., Koch K.L., Kuo B., et al.; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Effect of domperidone therapy on gastroparesis symptoms: Results of a dynamic cohort study by NIDDK Gastroparesis Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(3):e452–64. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.063
 40. Patel P., Zaher E.A., Khataniar H., Ebrahim M.A., Loganathan P. Safety and efficacy of highly selective 5-hydroxytryptamine receptor 4 agonists for diabetic and idiopathic gastroparesis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus.* 2024;16(1):e51851. DOI: 10.7759/cureus.51851
 41. Carbone F., Van den Houte K., Clevers E., Andrews C., Papathanasopoulos A., Holvoet L., et al. Prucalopride in gastroparesis: A randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1265–74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000304
 42. Fahler J., Wall G.C., Leman B.I. Gastroparesis-associated refractory nausea treated with aprepitant. *Ann Pharmacother.* 2012;46(12):e38. DOI: 10.1345/aph.1R484
 43. Carlin J.L., Polymeropoulos C., Camilleri M., Lembo A., Fisher M., Kupersmith C., et al. The efficacy of tradipitant in patients with diabetic and idiopathic gastroparesis in a phase 3 randomized placebo-controlled clinical trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(12):2506–16. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.01.005
 44. Richards R.D., Davenport K., McCallum R.W. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(2):203–7.
 45. Parkman H.P., Van Natta M.L., Abell T.L., McCallum R.W., Sarosiek I., Nguyen L., et al. Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: The NORIG randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(24):2640–9. DOI: 10.1001/jama.2013.282833
 46. Miller L.S., Szych G.A., Kantor S.B., Bromer M.Q., Knight L.C., Maurer A.H., et al. Treatment of idiopathic gastroparesis with injection of botulinum toxin into the pyloric sphincter muscle. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1653–60. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05823.x
 47. Arts J., Holvoet L., Caenepeel P., Bisschops R., Sifrim D., Verbeke K., et al. Clinical trial: A randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1251–8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03467.x
 48. Mohan B.P., Chandan S., Jha L.K., Khan S.R., Kotagiri R., Kassab L.L., et al. Clinical efficacy of gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM) in the treatment of refractory gastroparesis and predictors of outcomes: A systematic review and meta-analysis using surgical pyloroplasty as a comparator group. *Surg Endosc.* 2020;34(8):3352–67. DOI: 10.1007/s00464-019-07135-9
 49. Abell T.L., Van Cutsem E., Abrahamsson H., Huizinga J.D., Konturek J.W., Galmiche J.P., et al. Gastric electrical stimulation in intractable symptomatic gastroparesis. *Digestion.* 2002;66(4):204–12. DOI: 10.1159/000068359
 50. Maranki J.L., Lytes V., Meilahn J.E., Harbison S., Friedenber F.K., Fisher R.S., et al. Predictive factors for clinical improvement with Enterra gastric electric stimulation treatment for refractory gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2008;53(8):2072–8. DOI: 10.1007/s10620-007-0124-7
 51. McCallum R.W., Sarosiek I., Parkman H.P., Snape W., Brody F., Wo J., et al. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms of idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(10):815–e636. DOI: 10.1111/nmo.12185
 52. Kim C.H., Nelson D.K. Venting percutaneous gastrostomy in the treatment of refractory idiopathic gastroparesis. *Gastrointest Endosc.* 1998;47(1):67–70. DOI: 10.1016/S0016-5107(98)70301-3
 53. Bhayani N.H., Sharata A.M., Dunst C.M., Kurian A.A., Reavis K.M., Swanstrom L.L. End of the road for a dysfunctional end organ: Laparoscopic gastrectomy for refractory gastroparesis. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(3):411–7. DOI: 10.1007/s11605-014-2609-y
 54. Pasricha P.J., Yates K.P., Nguyen L., Clarke J., Abell T.L., Farrugia G., et al. Outcomes and factors associated with reduced symptoms in patients with gastroparesis. *Gastroenterology.* 2015;149(7):1762–74.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.008

Information about the author

Irina N. Grigor'eva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Gastroenterology Laboratory, Professor of the Education Department, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institution of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

Contact information: grigorieva2024@yandex.ru;
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Сведения об авторе

Григорьева Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, профессор отдела образования, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук».

Контактная информация: grigorieva2024@yandex.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Submitted: 28.08.2025 Accepted: 24.11.2025 Published: 26.02.2026
Поступила: 28.08.2025 Принята: 24.11.2025 Опубликовано: 26.02.2026



Ascetic Soluble CD206 and Serum Interleukin-4 Can Predict Mortality in Acute Decompensated and Acute-on-Chronic Liver Failure

Sameh A. Lashen, Perihan Salem, Esraa Ibrahim, Dalia Abd Elmoaty, Walid I. Yousif*

Alexandria University, Egypt

Aim. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is the most severe form of acute decompensation with intense systemic inflammation and immune dysfunction. IL-4 polarizes macrophages toward the M2 phenotype. CD206 can identify inflammatory peritoneal macrophages in cirrhotic patients and could be linked to prognosis in ACLF. We investigated the predictive value of serum IL-4 and ascitic soluble CD206 in patients with acute decompensation and ACLF and their relation to morbidity and early mortality.

Materials and methods. We included 60 patients with ACLF and acute decompensation as well as 30 cirrhotic controls. Clinical data were collected, and survival was followed for 1 and 3 months. Blood samples were analyzed at admission for liver and renal function tests as well as serum IL-4 and ascitic soluble CD206 levels. Correlation with liver function indicators and prognosis was assessed.

Results. IL-4 and CD206 were significantly higher in acute decompensation and ACLF patients compared to control and were positively correlated with each other's Child — Pugh score, MELD-Na, and ACLF severity scores. Multivariate regression showed that baseline Child — Pugh score, ascitic soluble CD206, and serum IL-4 level are the only independent predictors of 1-month as well as 3-month mortality.

Conclusion. Serum IL-4 and ascitic soluble CD206 (macrophage markers) could predict early mortality in acute decompensation and ACLF. Incorporation of these markers into the traditional liver disease scores can improve their prognostic/predictive performance.

Keywords: liver cirrhosis, CD206, interleukin-4, acute decompensation, acute on chronic liver failure, ACLF

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

This study was originally published as a preprint (<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7049789/v1>).

For citation: Lashen S.A., Salem B., Ibrahim E., Abd Elmoaty D., Yousif W.I. Ascetic Soluble CD206 and Serum Interleukin-4 Can Predict Mortality in Acute Decompensated and Acute-on-Chronic Liver Failure. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):16–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-16-26>

Растворимый CD206 в асцитической жидкости и уровень интерлейкина-4 в сыворотке крови могут прогнозировать смертность при острой декомпенсированной и острой на фоне хронической печеночной недостаточности

С.А. Лашен, П. Салем, Э. Ибрагим, Д. Абд Эльмоати, В.И. Юсиф*

Александрийский университет, Александрия, Египет

Цель. Острая на фоне хронической печеночная недостаточность (ОХПН) представляет собой наиболее тяжелую форму острой декомпенсации цирроза печени, характеризующуюся интенсивным системным воспалением и дисфункцией иммунной системы. Известно, что интерлейкин-4 (IL-4) поляризует макрофаги в сторону M2-фенотипа. Рецептор CD206 позволяет идентифицировать воспалительные перитонеальные макрофаги у пациентов с циррозом и может быть связан с прогнозом при ОХПН. Мы изучили прогностическую ценность сывороточного IL-4 и уровня растворимого CD206 (sCD206) в асцитической жидкости у пациентов с острой декомпенсацией и ОХПН, а также их связь с развитием осложнений и ранней летальностью.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов с ОХПН и острой декомпенсацией, а также 30 пациентов с циррозом печени в качестве контрольной группы. Были собраны клинические данные, наблюдение за выживаемостью проводилось в течение 1 и 3 месяцев. При поступлении были проанализированы образцы крови для оценки функции печени и почек, а также определены уровни сывороточного IL-4 и CD206, растворимого в асцитической жидкости. Оценена корреляция с показателями функции печени и прогнозом.

Результаты. Уровни IL-4 и CD206 были достоверно выше у пациентов с острой декомпенсацией и ОХПН по сравнению с контрольной группой и положительно коррелировали друг с другом, а также со шкалами Чайлда — Пью, MELD-Na и степени тяжести ОХПН. Многофакторный регрессионный анализ показал, что исходный балл по шкале Чайлда — Пью, уровень асцитического sCD206 и сывороточного IL-4 являются единственными независимыми предикторами летальности в течение как одного, так и трех месяцев.

Выводы. Сывороточный IL-4 и асцитический sCD206 (маркеры макрофагов) могут прогнозировать раннюю летальность при острой декомпенсации и ОХПН. Включение этих маркеров в традиционные шкалы оценки заболеваний печени может повысить их прогностическую эффективность.

Ключевые слова: цирроз печени, CD206, интерлейкин-4, острая декомпенсация, острая на фоне хронической печеночная недостаточность, ОХПН

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Данные исследования были ранее опубликованы в виде препринта (<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7049789/v1>).

Для цитирования: Лашен С.А., Салем П., Ибрагим Э., Абд Эльмоати Д., Юсиф В.И. Растворимый CD206 в асцитической жидкости и уровень интерлейкина-4 в сыворотке крови могут прогнозировать смертность при острой декомпенсированной и острой на фоне хронической печеночной недостаточности. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):16–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-16-26>

Introduction and aim

During the course of liver cirrhosis, acute decompensation represents the typical complication, with the acute-on-chronic liver failure (ACLF) representing the most severe phenotype. ACLF is marked by organ failures, significant systemic inflammation, and increased 28-day mortality [1, 2].

Peritoneal macrophages make up most of the immune cells residing in the peritoneum. They produce and regulate hepatic and systemic inflammation by identifying damage-associated and pathogen-associated molecular patterns [3]. Macrophages are typically categorized into M1 (pro-inflammatory) or M2 (anti-inflammatory) types as they adapt to the local environment during liver injury [4]. Recent evidence indicates a link between immune activation in the peritoneum, systemic inflammation, complications, and outcomes in decompensated cirrhosis [5].

Interleukin-4 (IL-4) directs macrophages to adopt the M2 phenotype. Depending on the type of cell, IL-4 may trigger regulatory, suppressive, or pro-inflammatory reactions [6]. CD206, previously utilized for identifying activated (M2) macrophages, is a membrane-bound C-type lectin that acts as a pattern recognition scavenger receptor [7]. CD206 facilitates endocytosis, enhances antigen presentation, and activates T-cells. Soluble variants of CD206 are released peripherally following proteolytic cleavage from the surface of macrophages and can modify both adaptive and innate immune responses [8].

Markers of macrophages have been used as surrogate parameters to predict disease severity and outcomes in a wide range of disorders [9]. In this context, the present study aimed to evaluate serum levels of IL-4 and ascitic levels of soluble CD206 (sCD206) in cirrhotic patients with acute decompensation and ACLF and their relation to the severity of liver disease and patient survival.

Materials and methods

In a prospective case-control design, we included patients with liver cirrhosis who presented to our hospital with acute decompensation or ACLF,

whose symptoms started within two weeks before admission. The sample size was calculated assuming a power of 95 %, an α -error of 0.05, a between-groups variance of 0.2 and a prevalence of 30 % for ACLF in Egyptian tertiary hospitals [10].

Among 130 patients who were screened, 70 patients were excluded due to non-eligibility (patients with hepatocellular carcinoma or other malignancies, chronic heart failure, chronic pulmonary, renal, or rheumatological diseases, severe alcoholic hepatitis, and patients with incomplete records). Finally, 60 participants were included. We also included 30 patients as a control group.

Cohort definition

The total 90 patients were assigned into three groups as following:

- *Group A* (patients with acute decompensation) consisted of patients with liver cirrhosis with acute decompensation, defined as jaundice, coagulopathy (international normalized ratio (INR) ≥ 1.5), and presence of large ascites (Grade 2 or 3) within < 2 weeks of presentation, those with acute hepatic encephalopathy, and with gastrointestinal bleeding.

- *Group B* (ACLF patients) included patients with acute hepatic insult plus organ failure: liver failure as defined by a serum bilirubin level > 5 mg/dL; renal failure as defined by a serum creatinine ≥ 2 mg/dL; cerebral failure as defined by hepatic encephalopathy Grade III or IV; coagulation failure (INR ≥ 2.5 and/or platelet count of less than $20 \times 10^9/L$); circulatory failure as defined by the use of vasopressors; and respiratory failure as defined by a peripheral capillary oxygen saturation (SpO_2) to FiO_2 ratio of ≤ 200 , within the last 4 weeks [11].

- *Group C* (control group) included patients with cirrhotic ascites who did not fulfill the criteria of patients in Group A or B.

All patients were followed for a minimum of 90 days through outpatient systems and by telephone to assess survival. The endpoint of the study was the occurrence of death or end of follow up, whichever comes first.

All patients received a clinical evaluation. Blood samples were collected at the time of admission

for complete blood cell count, and blood chemistry including liver profile, renal function tests, and electrolytes. Serum IL-4 levels were measured using a commercially available ELISA kit (Finetest, Wuhan, China; cat. No. EH0199). Ascitic fluid analysis was done with ascitic sCD206 quantification using a commercially available ELISA kit (Finetest, Wuhan, China; cat. No. EH1802).

The severity of liver disease was graded according to Child – Turcotte – Pugh, and the Model for End-Stage Liver Disease (MELD-Na) scores. CLIF-C acute decompensation score was used for patients with acute decompensation while ACLF was assessed by the CLIF-SOFA score [12]. Severity was stratified by considering the number of organs failed (OF): Grade 1 (1 OF), Grade 2 (2 OFs), and Grade 3 (3 to 6 OFs). Survival rates were assessed for 1 and 3 months.

Ethics

The study was approved by the institutional ethical committee board (IRB No. 0107126), and conducted following the provisions of the Declaration of Helsinki of 1975, as revised in 2008. The informed consent was obtained from all subjects (or their legal guardians when applicable) included in the study. We have no financial support.

Statistical analysis

The IBM SPSS software package version 26.0 (IBM Corp., USA) was used for statistical analysis. The sample size was calculated using STATA 15.1 package (StataCorp, USA). Data were presented as (minimum-maximum), median, Mean $\pm$ SD, or number (per cent). Categorical variables were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test. Means were compared by Kruskal – Wallis or Mann – Whitney *U* tests. ROC analysis was done on MELD-Na, serum IL-4, and ascitic sCD206. Kaplan – Meier analysis for 1-, and 3-month mortality as well as Cox regression analysis were used to evaluate the effect of baseline parameters on mortality risk.

Results

Demographic data

The baseline data of the study groups are shown in Table 1. Precipitating factors for acute presentation included acute HCV infection, variceal bleeding, and recent infections other than viral hepatitis [pneumonia (38 %), soft tissue infections (21 %), and urinary tract (17 %)]. Spontaneous bacterial peritonitis was met in 7 (22.6 %) patients (2 patients in the group with acute decompensation, 5 patients in the ACLF group).

Comparison between groups as regards the serum IL-4 and levels of ascitic sCD206

The serum levels of IL-4 ranged between 0.21–11.28 pg/mL, 1.03–16.82 pg/mL, and 0.06–2.14 pg/mL in acute decompensation, ACLF patients, and the control group, respectively. The median

level of serum IL-4 was significantly higher in acute decompensation group and ACLF patients when compared to the control group, and in ACLF patients compared to patients with acute decompensation ($p < 0.001$).

The level of sCD206 in ascitic fluid ranged between 1.40–49.77 ng/mL, 4.23–59.70 ng/mL and 0.20–17.12 ng/mL in acute decompensation, ACLF patients, and the control group, respectively. The median level of ascitic sCD206 was significantly higher in acute decompensation and ACLF groups compared to the control group, and in ACLF patients compared to patients with acute decompensation ($p < 0.001$) (Table 1).

In a subgroup analysis, patients with clinical sepsis were compared to patients with no sepsis as regards the mean levels of serum IL-4 and ascitic sCD206. There was no statistically significant difference between subgroups ($p > 0.05$).

ROC analysis for serum IL-4 and levels of ascitic sCD206 and its relation to cumulative mortality at one-month mortality

ROC analysis was performed for the serum IL-4 and ascitic level of sCD206 to investigate their performance in predicting one-month mortality among patients with acute decompensation and ACLF. At a cut-off value 3.60 pg/mL for serum IL-4 and 19.30 ng/mL for sCD206 both could predict mortality at one month with a sensitivity of 92.9 %, 89.3 %, and specificity of 75 % and 90.5 % respectively (AUC = 0.91 ($p = 0.001$) and AUC = 0.94 ($p = 0.002$), respectively), compared to sensitivity and specificity of 82.1 % and 62.5 % respectively for MELD-Na (Fig. 1).

When we applied the rule of having both IL-4 ≥ 3.6 pg/mL and CD206 ≥ 19.3 ng/mL, at the same time, the sensitivity and specificity, positive predictive value, and negative predictive value of this combination in the prediction of 1-month mortality were 85.7 %, 95.2 %, 88.9 %, and 93.7 %, respectively. When we applied the rule of having both MELD-Na ≥ 26.5 together with ascitic sCD206 ≥ 19.3 ng/mL, at the same time, the sensitivity and specificity, positive predictive value, and negative predictive value of this combination in the prediction of 1-month mortality were 78.6 %, 93.4 %, 91.6 %, and 83.3 %, respectively.

Correlation between serum IL-4 and ascitic sCD206 and different parameters

Serum IL-4 and ascitic level of sCD206 were positively correlated with history of recent infection, white blood cells count, absolute neutrophil count, C-reactive protein, ascitic fluid polymorph nuclear leucocytes, Child – Turcotte – Pugh score, MELD-Na in all patients, CLIF-AD in acute decompensation patients; and CLIF-C ACLF, and CLIF-OF scores in ACLF patients. Serum IL-4 showed a significant correlation to ascitic sCD206 in all patients (Table 2).

Table 1. Baseline demographic data of study population at admission**Таблица 1.** Исходные демографические данные исследуемой популяции на момент поступления

	Acute decompensation (n = 30)	Acute-on-chronic liver failure (n = 30)	Cirrhotic control (n = 30)	p ^b
Age	56.62 ± 16.45	59.41 ± 14.90	56.10 ± 8.78	0.60
Gender (male), n (%)	13 (43.30)	15 (50.00)	17 (56.70)	0.58 ^f
Etiology of chronic liver disease				
Viral hepatitis, n (%)	21 (70)	21 (70)	14 (46.66)	0.08
- Post DAAs for HCV	12 (40.00)	8 (26.66)	7 (23.33)	0.22 ^e
- Active chronic HCV	4 (13.33)	8 (26.66)	4 (13.33)	
- HCV/HBV co-infection	2 (6.66)	1 (3.33)	0 (0.00)	
- Chronic hepatitis B	3 (10)	4 (13.3)	3 (10.00)	
Alcoholic liver disease	2 (6.66)	2 (6.66)	3 (10.00)	0.94 ^e
MASLD	4 (13.33)	5 (16.66)	3 (10.00)	0.91 ^e
Autoimmune hepatitis	1 (3.33)	2 (6.66)	2 (6.66)	0.99 ^e
Budd — Chiari syndrome	1 (3.33)	0 (0.00)	1 (3.33)	0.99 ^e
Unknown	1 (13.33)	0 (0.00)	7 (23.3)	0.34 ^e
Precipitating factors of acute presentation				
- Acute HCV infection	0 (0.00)	2 (6.66)	0 (0.00)	—
- Recent infection ^z	12 (40.00)	17 (56.66)	2 (6.66)	<0.001 ^f
- Variceal bleeding	18 (60.00)	16 (53.33)	0 (0.00)	0.001
Clinical examination				
MBP (mmHg)	83.84 ± 12.21	82.12 ± 12.73	80.54 ± 8.52	0.53
Hepatic encephalopathy:				
- Absent	11 (36.67)	7 (23.33)	30 (100)	<0.001 ^e
- Grade 1	6 (20.00)	0	0	
- Grade 2	11 (36.67)	0	0	
- Grade 3	2 (6.66)	6 (20.0)	0	
- Grade 4	0 (0.00)	17 (56.70)	0	
Ascites grades:				
- Mild	1 (3.33)	5 (16.67)	4 (13.33)	0.03 ^e
- Moderate	13 (43.33)	17 (56.66)	8 (26.67)	
- Marked/tense	16 (53.34)	8 (26.67)	18 (60.00)	
Baseline laboratory parameters				
Hemoglobin, g/dL	9.01 ± 2.23 ^{cd}	10.23 ± 2.30 ^d	10.30 ± 1.78	0.033
Platelets, ×10 ³ c/cmm ^a	32.00–551.00 (104.00)	14.00–478.00 (87.00)	26.00–516.00 (101)	0.125 ^g
TLC, ×10 ³ c/cmm ^a	2.70–18.57 (6.54)	1.88–23.60 (9.48)	2.09–10.4 (5.24)	<0.001 ^g
ALT, IU/L ^a	12.00–450.00 (31.50)	14.00–2031.00 (43.50)	13.00–103.00 (30.50)	0.047 ^g
AST, IU/L ^a	18.00–1760.00 (66.00)	23.00–4397.00 (104.0)	20.00–200.00 (47.00)	0.001 ^g
Albumen, g/dL	2.73 ± 0.57	2.55 ± 0.50	2.67 ± 0.31	0.30
Bilirubin, mg/dL ^a	0.60–12.00 (3.10)	2.10–35.10 (11.90)	0.72–4.80 (1.90)	<0.001 ^g
INR	1.67 ± 0.30 ^{cd}	2.28 ± 0.87 ^d	1.33 ± 0.17	<0.001
Blood urea, mg/dL	74.14 ± 44.57 ^{cd}	152.56 ± 73.50 ^d	42.69 ± 14.61	<0.001
Creatinine, mg/dL	1.26 ± 0.54 ^c	4.10 ± 2.24 ^d	0.98 ± 0.24	<0.001
Serum Na, meq/L	130.46 ± 7.23	131.53 ± 6.30	132.30 ± 4.76	0.51
Serum potassium, meq/L	4.11 ± 0.63	4.28 ± 0.90	4.17 ± 0.64	0.65
Serum IL-4, pg/mL ^a	0.21–11.28 (1.03) ^{cd}	1.03–16.82 (12.08) ^d	0.06–2.14 (0.22)	<0.001 ^g
Ascitic CD206, ng/mL ^a	1.40–49.77 (13.95) ^{cd}	4.23–59.70 (35.59) ^d	0.20–17.12 (5.00)	<0.001 ^g
Severity of liver disease				
CTP score	10.53 ± 1.33 ^{cd}	11.97 ± 1.44 ^d	9.23 ± 1.33	<0.001
CTP class				
- A	0 (0.00)	0	0	<0.001 ^f
- B	8 (26.67)	0	19 (63.30)	
- C	22 (73.33)	30 (100)	11 (36.70)	
MELD-Na score	22.8 ± 6.44 ^{cd}	35.83 ± 6.60 ^d	16.80 ± 4.70	<0.001

End of table 1. Baseline demographic data of study population at admission

Окончание таблицы 1. Исходные демографические данные исследуемой популяции на момент поступления

ACLF grade				
- I	—	1 (3.33)	—	—
- II	—	8 (26.67)	—	—
- III	—	21 (70.00)	—	—
CLIF-C AD	58.97 ± 8.64	—	—	—
CLIF-C ACLF	—	58.73 ± 11.24	—	—
CLIF-OF	—	12.16 ± 2.46	—	—
CLIF SOFA-ACLF	—	12.16 ± 2.46	—	—

Note: ACLF — acute on chronic liver failure; AD — acute decompensation; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; CTP — Child — Pugh — Turcotte; DAAs — direct-acting antiviral drugs; HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus; IL — interleukin; INR — International Normalization Ratio; MASLD — Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; MBP — mean blood pressure; MELD — Model of End-stage Liver Disease; TLC — total leucocyte count; ^a — data is expressed as minimum-maximum (median); ^b — One-way ANOVA test; ^c — significant difference from the ACLF group (Mann — Whitney U test); ^d — significant difference from the control group (Mann — Whitney U test); ^e — Fisher's Exact test; ^f — Chi-square test; ^g — Kruskal — Wallis test; ^z — other than hepatotropic viruses.

Примечание: ACLF — острая печеночная недостаточность на фоне хронической; AD — острая декомпенсация; ALT — аланин-аминотрансфераза; AST — аспартат-аминотрансфераза; CTP — шкала Чайлда — Тюркотта — Пью; DAAs — противовирусные препараты прямого действия; HBV — вирус гепатита В; HCV — вирус гепатита С; IL — интерлейкин; INR — международное нормализованное отношение; MASLD — стеатотическая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией; MBP — среднее артериальное давление; MELD — модель терминальной стадии заболевания печени; TLC — общее количество лейкоцитов; ^a — данные представлены как минимум-максимум (медиана); ^b — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); ^c — значимое различие по сравнению с группой ACLF (критерий Манна — Уитни); ^d — значимое различие по сравнению с контрольной группой (критерий Манна — Уитни); ^e — точный критерий Фишера; ^f — критерий хи-квадрат; ^g — критерий Краскала — Уоллиса; ^z — за исключением гепатотропных вирусов.

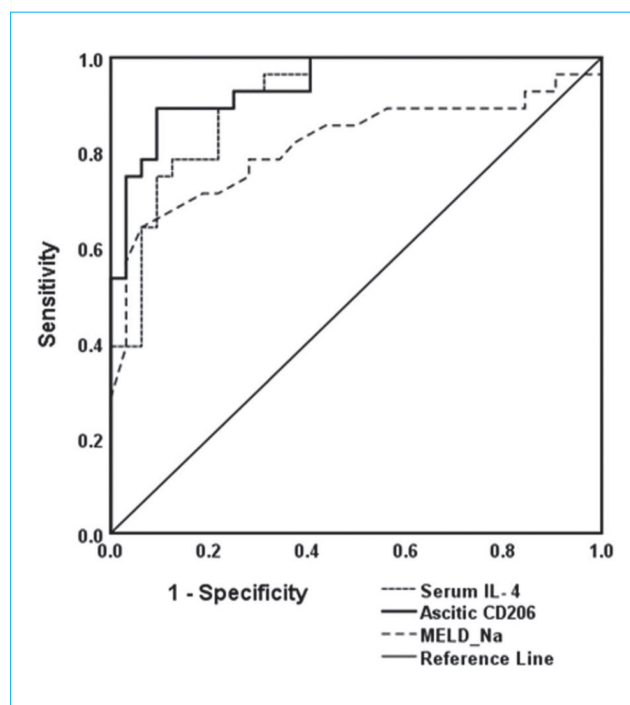


Figure 1. ROC curve analysis for serum IL-4, levels of ascitic sCD206 and MELD-Na to find cut-off value for risk of mortality at one month

Рисунок 1. Анализ ROC-кривой для уровня сывороточного IL-4, асцитического sCD206 и MELD-Na для определения порогового значения риска смертности через один месяц

Mortality/survival assessment and Kaplan — Meier analysis

The cumulative 1- and 3-month mortality rates were significantly different between groups. At one month, 8 (26.7 %) patients in the acute decompensation group, 20 (66.7 %) patients in the ACLF group and none of the control group died ($p < 0.001$; $\chi^2 = 31.5$). At 3 months, 12 (40 %) patients with acute decompensation group, 24 (80 %) patients in the ACLF group, and 5 (16.7 %) patients in the control group died ($p < 0.001$; $\chi^2 = 24.81$).

Patients with serum IL-4 levels ≥ 3.6 pg/mL had higher mortality rates than patients with IL-4 levels < 3.6 pg/mL at 1- and 3 months, respectively ($p < 0.001$). Similarly, patients with ascitic sCD206 levels ≥ 19.30 ng/mL had higher mortality rates than patients with sCD206 levels < 19.30 ng/mL at 1- and 3-months, respectively ($p < 0.001$) (Table 3).

The overall survival rate was significantly different among the three study groups. Patients in the ACLF group had a median of 8 days of survival (95% CI: 2.00–9.99), patients in the acute decompensation group had a median of 30 days of survival (95% CI: 24.56–35.44), while the control group had a median of 88 days (log-rank test $\chi^2 = 43.5$, $p < 0.001$; 95% CI: 16.15–159.86).

Kaplan — Meier analysis was done only for the serum IL-4 and ascitic CD206 to stratify cases, and the analysis was done for the acute decompensation and ACLF groups ($n = 60$). At 1 month,

Table 2. Correlations between serum IL-4, ascitic sCD206, and clinical laboratory parameters

Таблица 2. Корреляции между сывороточным IL-4, асцитическим sCD206 и клиническими лабораторными параметрами

Parameter*	IL-4		sCD206	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
History of infection [#]	0.48	<0.001	0.47	<0.001
White blood cells count	0.36	<0.001	0.46	<0.001
Absolute neutrophil count	0.43	<0.001	0.53	<0.001
C-reactive protein	0.38	<0.001	0.33	0.002
IL-4	—	—	0.87	<0.001
Ascitic PMN	0.63	<0.001	0.74	<0.001
CTP score	0.67	<0.001	0.68	<0.001
MELD-Na	0.79	<0.001	0.75	<0.001
CLIF-AD**	0.49	0.006	0.41	0.027
CLIF-C-ACLF***	0.48	0.007	0.65	<0.001
CLIF-OF***	0.57	0.001	0.59	0.001

Note: IL-4 — interleukin-4; PMN — polymorph nuclear leucocytes; CTP — Child — Turcotte — Pugh; MELD-Na — the Model for End-Stage Liver Disease-Sodium; CLIF — chronic liver failure; AD — acute decompensation; ACLF — acute-on-chronic liver failure; OF — organ failure; [#] — Pearson correlation; * — analysis for the three groups (*n* = 90); ** — patients with acute decompensation (*n* = 30); *** — ACLF patients (*n* = 30).

Примечание: IL-4 — интерлейкин-4; PMN — полиморфноядерные лейкоциты; CTP — шкала Чайлда — Тюркотта — Пью; MELD-Na — модель оценки тяжести заболевания печени на конечной стадии с использованием натрия; CLIF — хроническая печеночная недостаточность; AD — острая декомпенсация; ACLF — острая печеночная недостаточность на фоне хронической; OF — органная недостаточность; [#] — корреляция Пирсона; * — анализ для трех групп (*n* = 90); ** — пациенты с острой декомпенсацией (*n* = 30); *** — пациенты с ACLF (*n* = 30).

Table 3. Comparison of cumulative 1- and 3-months mortality according to IL-4 and sCD206 cut-off values among patients with acute decompensation and acute-on-chronic liver failure (*n* = 60)

Таблица 3. Сравнение кумулятивной смертности за 1 и 3 месяца в зависимости от пороговых значений IL-4 и sCD206 среди пациентов с острой декомпенсацией и острой печеночной недостаточностью на фоне хронической (*n* = 60)

IL-4	IL-4 ≥ 3.60 pg/mL (<i>n</i> = 34)		IL-4 < 3.60 pg/mL (<i>n</i> = 26)			
Mortality	Yes	No	Yes	No	χ^2	<i>p</i>
At 1 month	26 (76.50 %)	8 (23.50 %)	2 (7.70 %)	24 (92.30 %)	28.0	<0.001
At 3 months	32 (94.10 %)	2 (5.90 %)	4 (15.4 %)	22 (84.6 %)	38.10	<0.001
CD206	sCD206 ≥ 19.30 ng/mL (<i>n</i> = 28)		sCD206 < 19.30 ng/mL (<i>n</i> = 32)			
Mortality	Yes	No	Yes	No	χ^2	<i>p</i>
At 1 month	25 (89.30 %)	3 (10.70 %)	3 (9.40 %)	29 (90.60 %)	38.30	<0.001
At 3 months	28 (100 %)	0	8 (25.0 %)	24 (75.0 %)	35.00	<0.001

Note: IL — interleukin, sCD206 — soluble CD206.

Примечание: IL — интерлейкин, sCD206 — растворимый CD206.

patients with serum IL-4 ≥ 3.6 pg/mL had a significantly shorter median overall survival compared to patients with IL-4 < 3.6 pg/mL — 15 vs. 29 days (Log-rank test $\chi^2 = 44.21$; *p* < 0.001; 95 % CI: 11.2–19.2 and 95% CI: 28.1–30.7, respectively) (Fig. 2A). Similarly, at 1 month, patients with ascitic CD206 ≥ 19.3 ng/mL had a significantly shorter median overall survival compared to patients with ascitic CD206 < 19.3 ng/mL — 8 vs. 28 days (Log-rank test $\chi^2 = 44.80$; *p* < 0.001; 95% CI: 5.6–17.1 and 95% CI: 27.4–30.1, respectively) (Fig. 2B).

At 3 months, patients with serum IL-4 ≥ 3.6 pg/mL had significantly shorter median survival compared to patients with IL-4 < 3.6 pg/mL — 18 vs. 81 days (Log-rank test $\chi^2 = 52.51$; *p* < 0.001; 95% CI: 12.7–24.9 and 95% CI: 72.4–90.2, respectively) (Fig. 2C). Similarly, at 3 months, patients with ascitic sCD206 ≥ 19.3 ng/mL had a significantly shorter median overall survival compared to patients with ascitic sCD206 < 19.3 ng/mL — 14 vs. 76 days (Log-rank test $\chi^2 = 57.20$; *p* < 0.001; 95 % CI: 9.0–18.9 and 95 % CI: 67.5–85.0, respectively) (Fig. 2D).

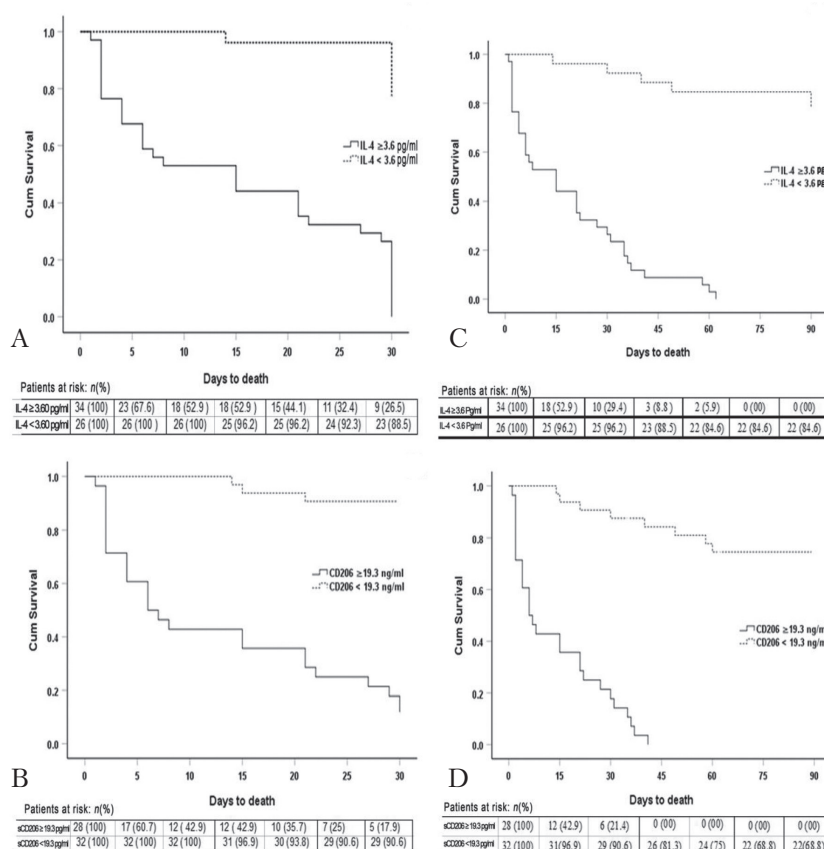


Figure 2. Kaplan — Meier analysis for serum IL-4 and levels of ascitic sCD206 as regards 1- and 3-months mortality (A) mortality at one month for serum IL-4, (B) mortality at one month for ascitic sCD206, (C) mortality at three months for serum IL-4, (D) mortality at three months for ascitic sCD206

Рисунок 2. Анализ Каплана — Мейера для уровней сывороточного IL-4 и асцитического sCD206 в отношении смертности через 1 и 3 месяца: А — смертность через один месяц для сывороточного IL-4; В — смертность через один месяц для асцитического sCD206; С — смертность через три месяца для сывороточного IL-4; D — смертность через три месяца для асцитического sCD206

Table 4. Cox regression for predictors of in-hospital as well as 3 months mortality among acute decompensation and acute-on-chronic liver failure patients ($n = 60$)

Таблица 4. Регрессионный анализ Кокса для прогнозирования внутрибольничной и 3-месячной смертности среди пациентов с острой декомпенсацией и острой на фоне хронической печеночной недостаточности ($n = 60$)

Parameter	One month mortality			Three months mortality		
	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI
CTP score	0.01	0.59	0.39–0.89	0.018	0.64	0.45–0.93
MELD-Na	0.40	—	—	0.66	—	—
Creatinine	0.22	—	—	0.52	—	—
Bilirubin	0.95	—	—	0.65	—	—
INR	0.08	—	—	0.18	—	—
Serum IL-4	<0.001	1.3	1.12–1.47	< 0.001	1.27	1.14–1.42
Ascitic CD206	0.001	1.1	1.03–1.13	< 0.001	1.08	1.04–1.14

Note: OR — odd's ratio; CI — confidence interval; CTP — Child — Turcotte — Pugh; MELD — model of end-stage liver disease; INR — international normalization ratio; IL-4 — interleukin-4.

Примечание: OR — отношение шансов; CI — доверительный интервал; CTP — шкала Чайлда — Тюркотта — Пью; MELD — модель оценки тяжести заболевания печени на конечной стадии; INR — международное нормализованное отношение; IL-4 — интерлейкин-4.

Cox regression analysis for predictors of mortality

The univariate analysis identified baseline parameters (Child – Turcotte – Pugh score, MELD-Na, serum creatinine, serum bilirubin, INR, ascitic sCD206, and serum IL-4) as significant for the prediction of 1- and 3-month mortality. However, cox regression analysis showed that baseline Child – Turcotte – Pugh score, ascitic sCD206, and serum IL-4 level are the only independent predictors of 1- and 3-month mortality ($p < 0.001$) (Table 4).

Discussion

Immune dysregulation is the cornerstone for the progression of ACLF. As portal hypertension progresses, immune dysfunction intensifies and ultimately leads to total immune exhaustion [13]. CD206 is regarded as a marker of M2 macrophage phenotype, and can be released into the bloodstream as a soluble form [14]. While numerous scores have been developed to estimate mortality in ACLF and acute decompensation, these metrics fall short of incorporating indicators that reflect disease progression or pathogenesis. Thus, it is essential to identify novel promising markers that accurately forecast prognosis. In this research, we measured the serum concentration of IL-4 and ascitic sCD206 in cirrhotic individuals with ACLF or acute decompensation, and analyzed their association with liver disease severity and patient survival.

Our study's initial finding reveals that both ascitic sCD206 and serum IL-4 levels were notably elevated in patients with acute decompensation and ACLF, showing a positive correlation with liver disease severity scores; additionally, these markers effectively categorized patients with increased risks of mortality at 1 and 3 months. Simultaneously, patients exhibiting IL-4 levels ≥ 3.6 pg/mL and sCD206 levels ≥ 19.3 ng/mL experienced increased mortality rates and reduced survival times.

Typically, CD206 functions in recognizing and internalizing pathogens. Although sCD206 is consistently found in the plasma of healthy individuals, its concentration rises across various diseases when triggered by activation from fungi and lipopolysaccharide both *in vivo* and *in vitro* [8]. CD206 associated with macrophage-derived extracellular vesicles can influence the immune response by modifying the phenotype of endothelial cells and T cells, leading to enhanced recruitment and activation of leukocytes [15].

Patients with liver diseases, severe illness, sepsis, and organ failure exhibited notably elevated sCD206 levels [16]. sCD206 is not specific to any disease; instead, it reflects the overall status of the immune system. It shows a strong association with indicators of significant immune activation, such as tumor necrosis factor [9]. sCD206 levels

show a relationship with inflammation and fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, chronic hepatitis C viral infection, and primary biliary cirrhosis patients. In liver cirrhosis, elevated serum sCD206 levels were observed compared to healthy individuals and were linked to liver decompensation [17]. Additionally, levels of CD206 were reduced following antiviral therapy [18]. Patients with acute alcoholic hepatitis, acute liver failure, and ACLF exhibit the highest concentrations of sCD206 [8, 19].

A connection exists between sCD206 and changes in metabolic pathways associated with mitochondrial energy production, contributing to the advancement of organ failure in ACLF. Activation of macrophages in cirrhosis might indicate a persistent inflammatory upregulation, which may be further intensified by an overall systemic inflammatory condition, resulting in immune activation [20]. Due to its large molecular size, the renal clearance of sCD206 protein is improbable. In addition, decreased hepatic metabolism, and shunting of portal blood may also explain the elevated levels of sCD206 in our study.

All participants in our research experienced portal hypertension, which, along with the impaired gut-blood barrier, facilitates the translocation of intestinal bacteria and pathogen-associated molecular patterns. These can stimulate the toll-like receptors of resident hepatic macrophages inside the liver. sCD206 showed a correlation with gut permeability indicators. sCD206 also has been assessed in predictive scores for clinically significant portal hypertension [21, 22].

In our research, ascitic sCD206 and serum IL-4 emerged as independent predictors for mortality at 1 and 3 months. Incorporating sCD206 into MELD-Na enhanced its effectiveness in predicting patient survival. Serum sCD206 was linked to mortality at 28 and 90 days in ACLF [18, 21]. Integrating sCD206 with the CLIF-C acute decompensation score significantly enhances the accuracy of predicting mortality at 90 and 180 days for patients with acute decompensation [19, 23]. ACLF patients with elevated sCD206 levels exhibited more severe liver, coagulation, cardiovascular, or cerebral failures and encountered bacterial infections and sepsis. Additionally, sCD206 influenced the prognosis in cirrhotic patients without ACLF, suggesting a role that is separate from severe inflammation [19].

In ACLF patients, the level of sCD206 was related to the severity of the disease [24]. sCD206 has the ability to bind with CD45 on macrophages, resulting in cellular reprogramming towards an inflammatory phenotype driven by Src/Akt/NF- κ B pathway. Moreover, sCD206 is involved in removing glycoproteins through the breakdown of endogenous glycoproteins like β -glucuronidase and procollagen, which increase during inflammation [25].

Only a single prior study examined ascitic sCD206 in individuals with spontaneous bacterial peritonitis. At concentrations greater than 0.53 mg/L, sCD206 indicated poorer survival at 3 months. The disparity in the outcomes between our findings and those of S. Stengel et al. (2020), might be attributed to the greater number of patients with spontaneous bacterial peritonitis in their research, unlike ours [5].

Live bacteria and toll-like receptor agonists can stimulate peritoneal macrophages, resulting in alterations to their CD206 expression, triggering the release of sCD206 [5]. Comparing sCD206 levels across studies is difficult because there is no standardized assay available for detecting sCD206. The peritoneal concentration of sCD206 correlates with an inflammatory macrophage phenotype and activation of macrophages. Peritoneal macrophages expressing sCD206 showed notably elevated levels of toll-like receptors and chemokines when stimulated. Additionally, sCD206 is involved in the capture of antigens and their transport to cells that participate in the humoral immune response. This contradicts the earlier thought that CD206+ macrophages have anti-inflammatory properties, indicating their plasticity [26].

In our study, we found a correlation between IL-4 and sCD206. Previous research has demonstrated that IL-4 enhances the expression of CD206 [27]. IL-4 prompts monocytes and macrophages to differentiate into M2 phenotypes. The transcription factors STAT6, IRF4, and PPAR γ , responsible for regulating genes associated with M2a macrophages such as CD206, are activated and relocated by IL-4. In M2a macrophages, the mRNA expression of the mannose receptor CD206 reached

its highest level 72 hours following IL-4 stimulation [28].

Macrophages primed with IL-4 exhibit a strong proinflammatory capacity when compared to naive and M1 macrophages. IL-4R α on macrophages facilitates hepatic inflammation and fibrosis, and blocking it reverses these effects [29]. IL-4 also triggers hepatocyte apoptosis via a pathway that is independent of Fas. Other research suggested encouraging reparative and fibrotic function of IL-4 in hepatocytes [6]. Furthermore, IL-4 serves as an indicator of the TH2 response in ACLF [30].

We acknowledge that the limited sample size in our study poses a restriction, yet a significant advantage of this study is that it represents the first assessment of ascitic sCD206 as a potential marker for predicting mortality risk in patients with acute decompensation and ACLF, regardless of spontaneous bacterial peritonitis existence. However, future research is suggested to investigate the influence of spontaneous bacterial peritonitis on sCD206 levels using a larger group. In addition, our research is one of few studies that investigate IL-4 in ACLF patients and its relation to sCD206 *in vivo*.

Conclusion

The link between ascitic sCD206 and serum IL-4 levels with acute decompensation and ACLF severity, as well as mortality, indicates the crucial role of peritoneal macrophages in the progression and outcomes of ACLF. Incorporating macrophage biomarkers (ascitic sCD206 and serum IL-4) into the ACLF and acute decompensation scores is proposed to enhance the prognostic and predictive capabilities beyond those of conventional scores.

References / Литература

1. Schierwagen R., Gu W., Brieger A., Brüne B., Ciesek S., Dikić I., et al. Pathogenetic mechanisms and therapeutic approaches of acute-to-chronic liver failure. *Am J Physiol Physiol.* 2023;325(1):C129–40. DOI: 10.1152/ajpcell.00101.2023
2. Wong F. Innovative approaches to the management of ascites in cirrhosis. *JHEP Rep.* 2023;5(7):100749. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100749
3. Wen Y., Lambrecht J., Ju C., Tacke F. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(1):45–56. DOI: 10.1038/s41423-020-00558-8
4. Wang C., Ma C., Gong L., Guo Y., Fu K., Zhang Y., et al. Macrophage polarization and its role in liver disease. *Front Immunol.* 2021;12:803037. DOI: 10.3389/fimmu.2021.803037
5. Stengel S., Quickert S., Lutz P., Ibdapo-Obe O., Steube A., Köse-Vogel N., et al. Peritoneal level of CD206 associates with mortality and an inflammatory macrophage phenotype in patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1745–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.029
6. Lynch R., Hawley C., Bain C., Jenkins S. Role of exogenous interleukin 4 in the dynamics of acute liver injury. *Lancet.* 2017;389(Suppl 1):S64. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30460-9
7. Tsuchiya K., Suzuki Y., Yoshimura K., Yasui H., Karayama M., Hozumi H., et al. Author correction: Macrophage mannose receptor CD206 predicts prognosis in community-acquired pneumonia. *Sci Rep.* 2020;10(1):3324.
8. Nielsen M.C., Hvidbjerg Gantzel R., Claria J., Trebicka J., Møller H.J., Grønbaek H. Macrophage activation markers, CD163 and CD206, in acute-on-chronic liver failure. *Cells.* 2020;9(5):1175. DOI: 10.3390/cells9051175
9. Ossen L., Vesterhus M., Hov J.R., Färkkilä M., Rosenberg W.M., Møller H.J., et al. Circulating macrophage activation markers predict transplant-free survival in patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021;12(3):e00315. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000315
10. El Ray A., Fouad R., ElMakhzangy H., El Beshlawy M., Moreau R., Sherbiny M. Characterizing a cohort of Egyptian patients with acute-on-chronic liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(7):1023–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002165
11. Zaccherini G., Weiss E., Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. *JHEP Rep.* 2020;3(1):100176. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100176
12. Rashed E., Soldera J. CLIF-SOFA and CLIF-C scores for the prognostication of acute-on-chronic liver failure and acute decompensation of cirrhosis: A systematic review. *World J Hepatol.* 2022;14(12):2025–43. DOI: 10.4254/wjh.v14.i12.2025

13. *Martin-Mateos R., Alvarez-Mon M., Albillos A.* Dysfunctional immune response in acute-on-chronic liver failure: It takes two to tango. *Front Immunol.* 2019;10:973. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00973
14. *Chen S., Saeed A.F.U.H., Liu Q., Jiang Q., Xu H., Xiao G.G., et al.* Macrophages in immunoregulation and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):207. DOI: 10.1038/s41392-023-01452-1
15. *Li L., Cheng Y., Emrich S., Schorey J.* Activation of endothelial cells by extracellular vesicles derived from Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages or mice. *PLoS One.* 2018;13(5):e0198337. DOI: 10.1371/journal.pone.0198337
16. *Rødgaard-Hansen S., Rafique A., Christensen P.A., Maniecki M.B., Sandahl T.D., Nexø E., et al.* A soluble form of the macrophage-related mannose receptor (MR/CD206) is present in human serum and elevated in critical illness. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(3):453–61. DOI: 10.1515/cclm-2013-0451
17. *Grønbaek H., Gantzel R.H., Laursen T.L., Kazankov K., Møller H.J.* Macrophage markers and innate immunity in cirrhosis. *J Hepatol.* 2020;73(6):1586–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.033
18. *Grønbaek H., Rødgaard-Hansen S., Aagaard N.K., Arroyo V., Moestrup S.K., Garcia E., et al.; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium.* Macrophage activation markers predict mortality in patients with liver cirrhosis without or with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol.* 2016;64(4):813–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.021
19. *Khorami S.H.H., Nejatollahi F., Davarpanah M.A.* Serum levels of interleukin-4, interleukin-10 and interferon-γ in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepat Mon.* 2018;18(4):e60377. DOI: 10.5812/hepatmon.60377
20. *Rainer F., Horvath A., Sandahl T.D., Leber B., Schmerboeck B., Blesl A., et al.* Soluble CD163 and soluble mannose receptors predict survival and decompensation in patients with liver cirrhosis and correlate with gut permeability and bacterial translocation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(5):657–64. DOI: 10.1111/apt.14474
21. *Orntoft N.W., Blé M., Baiges A., Ferrusquia J., Hernández-Gea V., Turon F., et al.* Divergences in macrophage activation markers soluble CD163 and mannose receptor in patients with non-cirrhotic and cirrhotic portal hypertension. *Front Physiol.* 2021;12:649668. DOI: 10.3389/fphys.2021.649668
22. *Li T.P., Guan S.H., Wang Q., Chen L.W., Yang K., Zhang H.* Soluble mannose receptor as a predictor of prognosis of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol.* 2019;25(37):5667–75. DOI: 10.3748/wjg.v25.i37.5667
23. *van der Zande H.J.P., Nitsche D., Schlautmann L., Guigas B., Burgdorf S.* The mannose receptor: From endocytic receptor and biomarker to regulator of (meta)inflammation. *Front Immunol.* 2021;12:765034. DOI: 10.3389/fimmu.2021.765034
24. *Nielsen M.C., Hvidbjerg Gantzel R., Clària J., Trebicka J., Møller H.J., Grønbaek H.* Macrophage activation markers, CD163 and CD206, in acute-on-chronic liver failure. *Cells.* 2020;9(5):1175. DOI: 10.3390/cells9051175
25. *Ahmed A.M.M., Kadar A.G.Y., Omer I., Musa A.M., Enan K., El Khidir I.M., et al.* Macrophages from patients with cirrhotic ascites showed function alteration of host defense receptor. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(4):279–86. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.08.003
26. *Tan-Garcia A., Lai F., Irac S.E., Ng P.Y., Msallam R., et al.* Liver fibrosis and CD206+ macrophage accumulation are suppressed by anti-GM-CSF therapy. *JHEP Reports.* 2020;2(1):100062. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.006
27. *Dang B., Gao Q., Zhang L., Zhang J., Cai H., Zhu Y., et al.* The glycolysis/HIF-1α axis defines the inflammatory role of IL-4-primed macrophages. *Cell Rep.* 2023;42(5):112471. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112471
28. *Li L., Chen L., Lin F., Mu J., Wang D., Zhang W., et al.* Study of the expression of inflammatory factors IL-4, IL-6, IL-10, and IL-17 in liver failure complicated by coagulation dysfunction and sepsis. *J Inflamm Res.* 2021;14:1447–53. DOI: 10.2147/JIR.S302975
29. *Cheng Y., Tian Y., Xia J., Wu X., Yang Y., Li X., et al.* The role of PTEN in the regulation of hepatic macrophage activation and function in the progression and reversal of liver fibrosis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;317:51–62. DOI: 10.1016/j.taap.2017.01.005
30. *Weiss E., de la Grange P., Defaye M., Lozano J.J., Aguilar F., Hegde P., et al.* Characterization of blood immune cells in patients with decompensated cirrhosis including ACLF. *Front Immunol.* 2021;11:619039. DOI: 10.3389/fimmu.2020.619039

Information about the authors

Sameh A. Lashen — MD, Assistant Professor at the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Alexandria University.

Contact information: sameh.lashen@alexmed.edu.eg;
21521, Alexandria, Champollion str., El-Khartoum Square,
Azarita Medical Campus.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8599-1338>

Perihan Salem — MD, Professor at the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Alexandria University.

Contact information: drperihansalem@yahoo.com;
21521, Alexandria, Champollion str., El-Khartoum Square,
Azarita Medical Campus.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8383-4136>

Esraa Ibrahim — M. Sc., Specialist at the Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Alexandria University.

Contact information: Esraa.I.Masoud@hotmail.com;
21521, Alexandria, Champollion str., El-Khartoum Square,
Azarita Medical Campus.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8743-7076>

Сведения об авторах

Самих А. Лашен — доцент кафедры внутренних болезней медицинского факультета, Александрийский университет.

Контактная информация: sameh.lashen@alexmed.edu.eg;
21521, Александрия, ул. Шампольон, пл. Эль-Хартум,
медицинский кампус Азарита.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8599-1338>

Перихан Салем — профессор кафедры внутренних болезней медицинского факультета, Александрийский университет.

Контактная информация: drperihansalem@yahoo.com;
21521, Александрия, ул. Шампольон, пл. Эль-Хартум,
медицинский кампус Азарита.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8383-4136>

Эсраа Ибрагим — специалист кафедры внутренних болезней медицинского факультета, Александрийский университет.

Контактная информация: Esraa.I.Masoud@hotmail.com;
21521, Александрия, ул. Шампольон, пл. Эль-Хартум,
медицинский кампус Азарита.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8743-7076>

Dalia Abd Elmoaty — MD, Professor at the Department of Clinical and Chemical Pathology, Faculty of Medicine, Alexandria University.

Contact information: daliaelneely@yahoo.com;

21521, Alexandria, Champollion str., El-Khartoum Square, Azarita Medical Campus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7069-0022>

Walid I. Yousif* — MD, PhD, Lecturer at the Department of Internal Medicine Faculty of Medicine, Alexandria University.

Contact information: docwalido@hotmail.com;

21521, Alexandria, Champollion str., El-Khartoum Square, Azarita Medical Campus.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2617-4567>

Далия Абд Эльмоати — профессор кафедры клинической и химической патологии медицинского факультета, Александрийский университет.

Контактная информация: daliaelneely@yahoo.com;

21521, Александрия, ул. Шампольон, пл. Эль-Хартум, медицинский кампус Азарита.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7069-0022>

Валид И. Юсиф* — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры внутренних болезней медицинского факультета, Александрийский университет.

Контактная информация: docwalido@hotmail.com;

21521, Александрия, ул. Шампольон, пл. Эль-Хартум, медицинский кампус Азарита.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2617-4567>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Sameh A. Lashen, Perihan Salem, Walid I. Yousif.

Collection and processing of the material: Esraa Ibrahim, Dalia Abd Elmoaty.

Statistical processing: Sameh A. Lashen.

Writing of the text: Esraa Ibrahim, Walid I. Yousif.

Editing: Sameh A. Lashen, Perihan Salem, Walid I. Yousif.

Proof checking and approval with authors: Walid I. Yousif.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Самех А. Лашен, Перихан Салем, Валид И. Юсиф.

Сбор и обработка материалов: Эсраа Ибрагим, Далия Абд Эльмоати.

Статистическая обработка: Самех А. Лашен.

Написание текста: Эсраа Ибрагим, Валид И. Юсиф.

Редактирование: Самех А. Лашен, Перихан Салем, Валид И. Юсиф.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Валид И. Юсиф.

Submitted: 09.09.2025 Accepted: 13.12.2025 Published: 26.02.2026
Поступила: 09.09.2025 Принята: 13.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Влияние прукалоприда и мультиштаммового пробиотика на клиническую картину, состав кишечной микробиоты, психоэмоциональный статус, когнитивную функцию и качество жизни у пациенток с функциональным запором

А.И. Ульянин^{1*}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудрявцева², М.А. Морозова³,
О.С. Шифрин¹, А.А. Алексеев⁴, В.И. Казей⁵, Г.С. Краснов², Р.В. Масленников¹,
А.С. Сигидаев^{1,6}, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

⁴ Институт психологии им. Л.С. Выготского ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», Москва, Российская Федерация

⁵ ООО «Экзакт Лабс», Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация

Цель: изучить у пациенток с функциональным запором (ФЗ) взаимосвязь между выраженностью клинических симптомов, особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, качеством жизни, состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер, а также оценить способность прукалоприда в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с мультиштаммовым пробиотиком оказывать влияние на данные показатели.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациенток с ФЗ, которые были рандомизированы в две равные группы: пациентки группы ФЗ-П получали прукалоприд в дозе 2 мг ежедневно на протяжении 8 недель, а пациентки группы ФЗ-ПП — прукалоприд в аналогичной дозе вместе с мультиштаммовым пробиотиком (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ каждого штамма в капсуле) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 8 недель. На этапе включения, а также через 2, 4 и 8 недель у групп оценивались кратность дефекации в неделю, форма стула (с применением Бристольской шкалы формы кала), выраженность вздутия живота и боли в животе на фоне вздутия (использовалась визуальная аналоговая шкала), а также наличие необходимости в дополнительном натуживании, ощущения неполной и затрудненной дефекации. До и после лечения всем участницам исследования проводилась оценка уровней интерлейкина-1 β , кортизола, мозгового нейротрофического фактора, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, сывороточного и тромбоцитарного серотонина. Для оценки состояния психоэмоциональной сферы применялись тест Спилбергера — Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire, 4DSQ), шкала для краткой оценки когнитивного статуса (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS), опросник для оценки качества жизни (SF-36). Состав кишечной микробиоты в образцах кала определялся с помощью секвенирования 16S rPHK.

Результаты. Исследование завершили 34 пациентки в группе ФЗ-П и 30 пациенток в группе ФЗ-ПП. Вздутие живота прямо коррелировало с выраженностью соматизации ($r = 0,25$; $p < 0,005$) и обратно — с уровнем кортизола ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Выраженность боли в животе прямо коррелировала с уровнем ситуативной и личностной тревожности (STAI), дистресса, тревоги и соматизации (4DSQ) ($r = 0,32$, $p < 0,05$; $r = 0,28$, $p < 0,05$; $r = 0,31$, $p < 0,05$; $r = 0,26$, $p < 0,05$; $r = 0,35$, $p < 0,005$ соответственно), и обратно — с показателями жизнеспособности, эмоционального состояния и психического здоровья ($r = -0,28$, $p < 0,05$; $r = -0,32$, $p < 0,01$; $r = -0,30$, $p < 0,05$ соответственно). Тип формы стула обратно коррелировал с уровнем кинуренина ($r = -0,27$; $p < 0,05$) и кинуреновой кислоты ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Наличие ощущения неполного опорожнения коррелировало с выраженностью депрессии по опроснику HDRS ($r = 0,27$; $p < 0,05$) и ситуативной тревожности ($r = 0,25$; $p < 0,05$). Ощущение затрудненной эвакуации прямо коррелировало с уровнем интерлейкина-1 β ($r = 0,25$; $p < 0,05$) и дистресса ($r = 0,27$, $p < 0,05$) и обратно — с соотношением плазматического серотонина к ки-

нуренину ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Показатели кратности дефекации в неделю и наличия необходимости в дополнительном натуживании статистически значимо не коррелировали ни с одной из переменных. Возраст участниц исследования, длительность заболевания и когнитивные показатели не продемонстрировали достоверной корреляции с выраженностью симптомов ФЗ. При оценке состава кишечной микробиоты выявлены различные корреляции с симптомами ФЗ, наиболее значимой из которых являлась прямая корреляция уровня бактерий семейства *Ruminococcaceae* с выраженностью вздутия живота ($r = 0,39$; $p < 0,05$). После рандомизации образованные группы достоверно не различались по оцениваемым клиническим, лабораторным и психометрическим показателям, качеству жизни, возрасту и длительности заболевания ($p > 0,05$). На фоне лечения в обеих группах достоверно улучшились все показатели клинической картины, однако в группе ФЗ-П наблюдалось более выраженное уменьшение боли в животе ($p < 0,005$) и ощущения неполного опорожнения ($p < 0,05$). Только в группе ФЗ-П наблюдалось значимое улучшение когнитивной функции, при этом общий балл и результаты тестов опросника BACS «Семантическая и речевая беглость», «Шифровка» и «Башни Лондона» оказались достоверно выше, чем в группе ФЗ-ПП ($p < 0,0001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно). Качество жизни, напротив, оказалось значимо выше в группе ФЗ-ПП за счет показателей «Жизнеспособность» ($p < 0,05$), «Эмоциональное состояние» ($p < 0,001$) и «Психическое здоровье» ($p < 0,05$). Ключевым различием состава кишечной микробиоты между группами в исходе лечения оказалось изменение численности представителей порядка *Lactobacillales* за счет семейства *Streptococcaceae*, которые увеличились в группе ФЗ-П и уменьшились в группе ФЗ-ПП ($p < 0,05$). В группе ФЗ-ПП также значительно увеличилось количество представителей семейства *Ruminococcaceae* ($p < 0,05$), а также других бактерий, обладающих способностью синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты. Нежелательные явления на фоне терапии на протяжении всего периода наблюдения не были отмечены ни в одной группе.

Заключение. Нарушение постоянства компонентов оси «микробиота — кишечник — мозг» при ФЗ тесно сопряжено с клинической картиной заболевания. Эффективность прукалоприда в качестве монотерапии и в комбинации с мультиштаммовым пробиотиком в отношении клинической картины ФЗ развивается за счет влияния на компоненты оси «микробиота — кишечник — мозг», не связанные напрямую с патогенезом ФЗ, при этом данные подходы оказывают разнонаправленное влияние на когнитивную функцию, качество жизни и численность отдельных представителей типа *Firmicutes* (*Bacillota*).

Ключевые слова: прукалоприд, пробиотик, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, кишечная микробиота, микробиом, запор, депрессия, тревога, качество жизни, когнитивная функция, соматизация, триптофан, серотонин, кинуренин, интерлейкин, кинуренин, кортизол, метаболизм лекарств

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: секвенирование микробиоты проводилось за счет средств государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема исследования № 123021000156-7).

Для цитирования: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С., Ивашкин В.Т. Влияние прукалоприда и мультиштаммового пробиотика на клиническую картину, состав кишечной микробиоты, психоэмоциональный статус, когнитивную функцию и качество жизни у пациенток с функциональным запором. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):27–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-27-46>

Impact of Prucalopride and Multi-Strain Probiotic on Symptoms, Gut Microbiota Composition, Psychoemotional Status, Cognitive Function, and Quality of Life in Female Patients with Functional Constipation

Anatoly I. Ulyanin^{1*}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva², Margarita A. Morozova³, Oleg S. Shifrin¹, Andrey A. Alekseev⁴, Vasily I. Kazey⁵, George S. Krasnov², Roman V. Maslennikov¹, Alexey S. Sigidaev^{1,6}, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ L.S. Vygotsky Institute for Psychology of Russian State University for the Humanities, Moscow, Russian Federation

⁵ Laboratory center "Exacte Labs", Moscow, Russian Federation

⁶ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

Aim: to investigate the interrelationships between the severity of clinical symptoms, features of tryptophan metabolism, gut microbiota composition, quality of life, psychoemotional and cognitive status in female patients with functional constipation (FC), and to assess the ability of prucalopride as monotherapy and in combination with a multi-strain probiotic to influence these parameters.

Materials and methods. The study included 70 female patients with FC, who were randomized into two equal groups: patients of Group FC-P received prucalopride at a dose of 2 mg daily for 8 weeks, and patients of Group FC-PP received prucalopride at a similar dose together with a multi-strain probiotic (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, not less than 1×10^9 CFU of each strain per capsule), 1 capsule 3 times a day for 8 weeks. At baseline, as well as after 2, 4, and 8 weeks, the groups were assessed for the number of defecations per week, stool form (Bristol Stool Scale, BSS), severity of abdominal bloat-

ing and abdominal pain against the background of bloating (Visual Analog Scale, VAS), as well as the presence of the need for additional straining, sensation of incomplete and difficult defecation. Before and after treatment, all subjects were assessed for levels of interleukin-1 β , cortisol, brain-derived neurotrophic factor, tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, serum and platelet serotonin, psychoemotional status (Spielberger — Hanin test, STAI), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ)), cognitive status (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS), quality of life (SF-36), and gut microbiota composition in stool samples (16S rRNA sequencing).

Results. The study was completed by 34 patients in Group FC-P and 30 patients in Group FC-PP. Abdominal bloating directly correlated with the severity of somatization ($r = 0.25$; $p < 0.005$) and inversely — with cortisol levels ($r = -0.29$; $p < 0.05$). The severity of abdominal pain directly correlated with the levels of state and trait anxiety (STAI), distress, anxiety, and somatization (4DSQ) ($r = 0.32$, $p < 0.05$; $r = 0.28$, $p < 0.05$; $r = 0.31$, $p < 0.05$; $r = 0.26$, $p < 0.05$; $r = 0.35$, $p < 0.005$, respectively) and inversely — with the indicators of vitality, emotional role functioning, and mental health (SF-36) ($r = -0.28$, $p < 0.05$; $r = -0.32$, $p < 0.01$; $r = -0.30$, $p < 0.05$, respectively). Stool form type inversely correlated with the level of kynurenine ($r = -0.27$; $p < 0.05$) and kynurenic acid ($r = -0.26$; $p < 0.05$). The sensation of incomplete evacuation correlated with the severity of depression according to HDRS ($r = 0.27$, $p < 0.05$) and state anxiety ($r = 0.25$; $p < 0.05$), while the sensation of difficult evacuation directly correlated with the level of interleukin-1 β ($r = 0.25$; $p < 0.05$) and distress ($r = 0.27$; $p < 0.05$) and inversely with the ratio of plasma serotonin to kynurenine ($r = -0.27$; $p < 0.05$). The number of defecations per week and the presence of the need for additional straining did not show statistically significant correlations with any of the variables. The age of the subjects, duration of the disease, and cognitive indicators did not demonstrate a reliable correlation with the severity of FC symptoms. When assessing the gut microbiota composition, various correlations with FC symptoms were identified, the most significant of which was a direct correlation between the level of bacteria from the *Ruminococcaceae* family and the severity of abdominal bloating ($r = 0.39$; $p < 0.05$). After randomization, the formed groups did not differ significantly in the assessed clinical, laboratory, and psychometric parameters, quality of life, age, and disease duration ($p > 0.05$). During treatment, both groups showed significant improvement in all clinical parameters; however, Group FC-P showed a more pronounced reduction in abdominal pain ($p < 0.005$) and sensation of incomplete evacuation ($p < 0.05$). Only in Group FC-P was a significant improvement in cognitive function observed, with the total score and the results of the BACS subtests “Semantic and Phonemic Verbal Fluency”, “Digit Sequencing”, and “Tower of London” being significantly higher than in Group FC-PP ($p < 0.0001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, and $p < 0.0001$, respectively). Quality of life, on the contrary, was significantly higher in Group FC-PP due to the indicators “Vitality” ($p < 0.05$), “Emotional Role Functioning” ($p < 0.001$), and “Mental Health” ($p < 0.05$). A key difference in gut microbiota composition between the groups at the end of treatment was a change in the abundance of representatives of the order *Lactobacillales*, specifically the family *Streptococcaceae*, which increased in Group FC-P and decreased in Group FC-PP ($p < 0.05$). In Group FC-PP, the number of representatives of the *Ruminococcaceae* family ($p < 0.05$) and other bacteria capable of synthesizing short-chain fatty acids also increased significantly. No adverse events during therapy were reported in either group throughout the entire observation period.

Conclusion. Disruption of the components of the “microbiota — gut — brain” axis in FC is closely associated with the symptoms of the disease. The efficacy of prucalopride as monotherapy and in combination with a multi-strain probiotic regarding the symptoms of FC develops through influence on components of the “microbiota — gut — brain” axis not directly related to the pathogenesis of FC, while these approaches have divergent effects on cognitive function, quality of life, and the abundance of individual representatives of the phylum *Firmicutes* (*Bacillota*).

Keywords: prucalopride, probiotic, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, gut microbiota, microbiome, constipation, depression, anxiety, quality of life, cognitive function, somatization, tryptophan, serotonin, kynurenine, interleukin, kynurenine, cortisol, drug metabolism

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

Funding: microbiota sequencing was performed with funding from the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation, research topic No. 123021000156-7.

For citation: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S., Ivashkin V.T. Impact of Prucalopride and Multi-Strain Probiotic on Symptoms, Gut Microbiota Composition, Psychoemotional Status, Cognitive Function, and Quality of Life in Female Patients with Functional Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):27–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-27-46>

Введение

Около половины пациентов с функциональных запором (ФЗ) не удовлетворены результатами лечения слабительными средствами (стимулирующими слабительными и псиллиумом) ввиду достижения лишь симптоматического эффекта и развития нежелательных явлений (прежде всего вздутия живота и абдоминальной боли) на фоне их приема

[1]. Приводятся данные о том, что тревожные и депрессивные расстройства, распространенные среди данной группы больных, ухудшают качество жизни и самочувствие пациентов, что, предположительно, затрудняет эффективность лечения ФЗ [2].

Ранее мы продемонстрировали, что у пациенток с ФЗ нарушено постоянство оси «микробиота —

кишечник — мозг» [3]. Согласно полученным данным, при ФЗ изменен состав кишечной микробиоты за счет снижения доли продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и вторичных желчных кислот, повышен уровень кортизола и провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (IL-1 β), а метаболизм триптофана происходит преимущественно с образованием кинуренина, но не серотонина. Данные изменения сопровождаются не только развитием депрессии и соматизации, но и снижением когнитивной функции и связанного со здоровьем качества жизни.

Взаимосвязь клинической картины ФЗ и вышеуказанных нарушений компонентов оси «микробиота — кишечник — мозг» остается малоизученной. Также мало известно о способности слабительных средств влиять на компоненты данной оси.

В связи с этим сформулирована **цель настоящего исследования** — изучить взаимосвязь между выраженностью клинических симптомов ФЗ, особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, качеством жизни, состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер, а также оценить способность слабительного препарата прукалоприд в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с мультиштаммовым пробиотиком оказывать влияние на данные показатели у пациенток с ФЗ.

Материалы и методы

Пациенты и вмешательство

Исследование проводилось в отделении хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (Сеченовский Университет). В нем приняли участие 70 женщин в возрасте от 18 до 65 лет с установленным диагнозом ФЗ на основании соответствия Римским критериям IV [1], а также на основании результатов проведенного лабораторно-инструментального обследования, согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Запор» [4].

Критериями невключения являлись: прием любых антибиотиков и пробиотиков за 4 недели до включения в исследование; наличие в анамнезе онкологических заболеваний; наличие колоректального рака в анамнезе у ближайших родственников; хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте в анамнезе; наличие заболеваний психиатрического профиля; наличие почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин); наличие печеночной недостаточности, подтвержденных данными клинико-лабораторных исследований. Критериями исключения из исследования являлись отказ пациентки от участия в исследовании на любом

визите или на этапе скрининга; прием других слабительных препаратов, антибиотиков, пробиотиков, и психотропных препаратов за период исследования. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Работа была утверждена локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (№ 12-21 от 07.07.2021).

Включенные в исследование пациентки методом случайной рандомизации были разделены на две группы: пациентки одной группы (группа ФЗ-П, $n = 35$) получали прукалоприд (Вегапрат®, ООО «Мирфарм», Российская Федерация, действующее регистрационное удостоверение ЛП-003311) в дозе 2 мг ежедневно на протяжении 8 недель, а пациентки другой группы (группа ФЗ-ПП, $n = 35$) — прукалоприд в аналогичной дозе в сочетании с пробиотиком, содержащим *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ каждого штамма в капсуле (Флорасан®-D, АО «Валента Фарм», Российская Федерация, действующее регистрационное удостоверение RU.77.99.11.003.E.000392.02.19), по 1 капсуле 3 раза в день в течение 8 недель.

Оценка клинической картины

На этапе включения (Визит 1), а также через 2 недели (Визит 2), 4 недели (Визит 3) и 8 недель (Визит 4) от начала лечения у подгрупп оценивались кратность дефекации в неделю, тип стула (согласно Бристольской шкале формы кала, БШФК), выраженность вздутия живота и боли в животе на фоне вздутия (согласно визуальной аналоговой шкале, ВАШ), а также наличие необходимости в дополнительном натуживании, ощущения неполной и затрудненной дефекации.

Анализ лабораторных показателей

Всем включенным пациенткам до и после вмешательства (Визиты 1 и 4) проводился анализ уровня триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, сывороточного и тромбоцитарного серотонина, интерлейкина-1 β , кортизола и мозгового нейротрофического фактора в крови.

Количественное определение уровня IL-1 β и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) проводилось сэндвич-методом ИФА в сыворотке крови с помощью наборов ELISA kit HEA563Hu и SEA011Hu (Cloud-Clone Corp., США). Анализ уровня триптофана, серотонина, кинуреновой кислоты проводился методом конкурентного ИФА в сыворотке крови с помощью наборов CED720Ge, CEA808Ge, CED718Ge (Cloud-Clone Corp., США), соответственно. Определение кинуренина — аналогично с применением набора E01K0010 (BlueGene Biotech, Китай). Анализ уровня тромбоцитарного серотонина — методом конкурентного ИФА в супернатанте

богатой тромбоцитами плазмы с помощью набора E01H0106 (BlueGene Biotech, Китай). Для отбора супернатанта кровь была подвергнута последовательному центрифугированию в режиме 1000 g при диапазоне температур от +2 до +8 °C течение 15 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы с последующим осаждением тромбоцитарной массы. Полученные супернатанты были заморожены и хранились при температуре –80 °C до дальнейшего использования. Восстановление тромбоцитарной массы проводилось путем добавления 0,5 мл 0,9%-го раствора NaCl. Уровень кортизола крови оценивался в сыворотке крови методом электрохемилуминесцентного анализа с помощью набора 11-CRLHU-E01 Cortisol ELISA (Cloud-Clone Corp., США) к аппарату Cobas E601 (Швейцария).

Забор крови у участниц исследования проводился в утреннее время с 8:00 до 9:00 натощак. Пациенткам было рекомендовано воздержаться от употребления продуктов, богатых триптофаном (например, молоко, шоколад, сыр) за сутки до взятия образцов, а также воздержаться от чрезмерной физической активности и эмоциональной нагрузки на Визитах 1 и 4.

Психометрическое тестирование

Всем пациенткам на Визитах 1 и 4 проводился анализ психометрических данных с помощью шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), шкалы тревоги Спилбергера — Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), четырехмерного опросника оценки выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ), теста Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) и опросника качества жизни SF-36.

Секвенирование 16S рРНК кишечного микробиома

Всем пациенткам до и после вмешательства проводилась оценка состава кишечной микробиоты в образцах кала с помощью секвенирования 16S рРНК. Образцы кала были собраны пациентами самостоятельно в стерильные контейнеры, после чего пробы были заморожены и хранились при температуре –80 °C. После разморозки, гомогенизации и центрифугирования образцов отбиралось 400 мкл супернатанта для последующего выделения нуклеиновых кислот. Тотальную ДНК выделяли в системе MagNA Pure LC. Для качественной и количественной оценки ДНК применяли NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Подготовка 16S библиотек производилась по протоколу 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США), рекомендованному производителем для секвенатора MiSeq. Проводилась ПЦР-амплификация вариабельных фрагментов V3 и V4 генов рРНК с использованием праймеров CCTACGGGNGGCWGCAG

и GACTACHVGGGTATCTAATCC, характеризующихся хорошим покрытием для бактерий (более 95 % видов), но практически не охватывающих архей, и рекомендованных производителем Illumina. Длина ампликона составила порядка 450 п.н. С помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) и набора QuantiT dsDNA High-Sensitivity Assay Kit определяли концентрацию полученных библиотек 16S, затем эквимолярно смешивали очищенные ампликоны. Качество пула библиотек оценивали с использованием прибора Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США) и набора Agilent DNA 1000 Kit. Секвенирование проводилось в режиме парно-концевых прочтений (2 × 300 нукл.) на приборе MiSeq (Illumina) с применением набора MiSeq Reagent Kit v2. Биоинформатическая обработка данных включала в себя фильтрацию ридов, коррекцию ошибок чтения, выделение RSV (Ribosomal Sequence Variant), слитие полученных RSV между прямыми и обратными прочтениями, удаление химерных RSV, таксономическую аннотацию последовательностей RSV с использованием баз данных RDP, Silva (версия 132) и пакета DADA2. Дальнейшая обработка данных проводилась с использованием собственных скриптов для среды Python и R (использованы пакеты vegan, fossil, ggplot и др.).

Статистическая обработка и анализ данных

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Сравнение количественных показателей между группами проводилось с помощью метода Манна — Уитни. Корреляционная зависимость оценивалась с помощью критерия Спирмена. Для измерения степени взаимосвязи между одной непрерывной переменной и одной бинарной переменной применялась точечно-бисериальная корреляция. Критерием значимости было выбрано значение $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика участниц исследования до лечения

У всех включенных пациенток не было значимых изменений в показателях клинического анализа крови, клинического анализа мочи и базовых биохимических маркеров на этапе включения в исследование. Исследование завершили 64 участницы — на этапе скрининга из группы ФЗ-П выбыла 1 пациентка, из группы ФЗ-ПП выбыло 5 пациенток. Характеристика оцениваемых показателей среди всех завершивших исследование пациенток с ФЗ до рандомизации ($n = 64$) представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика оцениваемых показателей среди всех пациенток до рандомизации и лечения

Возраст, лет	44 [33; 53]
Длительность заболевания, лет	9 [5; 15]
Число дефекаций в неделю	2 [2; 3]
Выраженность вздутия живота (ВАШ)	5 [3; 7]
Выраженность боли в животе на фоне вздутия (ВАШ)	4 [3; 6]
1-й или 2-й тип стула по БШФК	Да — 58
	Нет — 6
Наличие ощущения неполного опорожнения	Да — 52
	Нет — 12
Наличие необходимости в дополнительном натуживании	Да — 49
	Нет — 15
Ощущение затрудненной эвакуации	Да — 47
	Нет — 17
Кортизол, нмоль/л	325,00 [266,00; 403,00]
IL-1 β , пг/мл	10,0 [9,2; 11,2]
Триптофан, мкг/мл	3,8 [3,6; 4,0]
BDNF, мкг/мл	1007 [880; 1264]
Кинуренин, мкг/мл	0,65 [0,54; 0,82]
Кинуреновая кислота, нг/мл	26,0 [22,1; 30,5]
Серотонин плазмы, нг/мл	108 [85; 134]
Тромбоцитарный серотонин, нг/мл	84,1 [74,6; 93,2]
Серотонин плазмы/кинуренин	1,49 [0,92; 2,15]
Депрессия (HDRS), баллы	8 [6; 9]
Ситуативная тревожность (STAI)	47 [42; 49]
Личностная тревожность (STAI)	49 [46; 51]
4DSQ — Дистресс	7 [5; 9]
4DSQ — Депрессия	0 [0; 1]
4DSQ — Тревога	2 [1; 3]
4DSQ — Соматизация	9 [7; 12]
BACS — Вербальная память	51 [46; 56]
BACS — Последовательность чисел	48 [42; 52]
BACS — Двигательный тест с фишками	54 [49; 57]
BACS — Семантическая и речевая беглость	53 [47; 58]
BACS — Шифровка	49 [43; 51]
BACS — «Башни Лондона»	51 [47; 53]
BACS — Общий балл	50 [45; 54]
SF-36 Физическое функционирование	90,00 [83; 95]
SF-36 Роль физической функции	65 [45; 85]
SF-36 Телесная боль	60 [50; 70]
SF-36 Общее здоровье	60 [50; 70]
SF-36 Жизнеспособность	55 [45; 65]
SF-36 Социальная активность	75 [70; 86]
SF-36 Эмоциональное состояние	67 [33; 89]
SF-36 Психическое здоровье	65 [56; 72]

Примечание: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; БШФК — Бристольская шкала формы кала; BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор головного мозга; HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) — шкала Гамильтона для оценки депрессии; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) — тест Спилберга — Ханина; 4DSQ — (Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire) — четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) — шкала для краткой оценки когнитивного статуса; SF-36 — опросник для оценки качества жизни.

Таблица 2. Корреляция оцениваемых параметров клинической картины с лабораторными биомаркерами, показателями эмоционально-когнитивного статуса и качества жизни у пациенток с функциональным запором до лечения

Параметр	Вздутие живота (ВАШ)	Боль в животе (ВАШ))	Тип стула (БШФК)	Наличие ощущения неполного опорожнения	Наличие ощущения затрудненной эвакуации
Кортизол, нмоль/л	$r = -0,29$; $p < 0,05$	НЗ		НЗ	НЗ
Кинуренин, мкг/мл	НЗ	НЗ	$r = -0,27$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ
Кинуреновая кислота, нг/мл	НЗ	НЗ	$r = -0,26$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ
IL-1 β , пг/мл	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,25$; $p < 0,05$
Серотонин плазмы/кинуренин	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,27$; $p < 0,05$
Депрессия (HDRS)	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,27$; $p < 0,05$	НЗ
Ситуативная тревожность (STAI)	НЗ	$r = 0,32$; $p < 0,05$	НЗ	$r = 0,25$; $p < 0,05$	НЗ
Личностная тревожность (STAI)	НЗ	$r = 0,28$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
Дистресс (4DSQ)	НЗ	$r = 0,31$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ	$r = 0,27$; $p < 0,05$
Тревога (4DSQ)	НЗ	$r = 0,26$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
Соматизация (4DSQ)	$r = 0,25$; $p < 0,005$	$r = 0,35$; $p < 0,005$	НЗ	НЗ	НЗ
Жизнеспособность (SF-36)	НЗ	$r = -0,28$; $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
Эмоциональное состояние (SF-36)	НЗ	$r = -0,32$; $p < 0,01$	НЗ	$r = -0,27$; $p < 0,05$	НЗ
Психическое здоровье (SF-36)	НЗ	$r = -0,30$; $p < 0,05$	НЗ	$r = -0,25$; $p < 0,05$	НЗ

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) – шкала Гамильтона для оценки депрессии; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – тест Спилбергера – Ханина; 4DSQ – (Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire) – четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; SF-36 – опросник для оценки качества жизни; БШФК – Бристольская шкала формы кала; НЗ – незначимая взаимосвязь ($p > 0,05$).

Для выявления факторов, влияющих на клиническую картину ФЗ, до начала терапии были оценены корреляционные взаимосвязи между симптомами ФЗ и остальными изучаемыми параметрами. Показатели кратности дефекации в неделю и наличия необходимости в дополнительном натуживании статистически значимо не коррелировали ни с одной из переменных. Для когнитивных показателей (BACS) достоверных корреляций с клиническими симптомами также не было выявлено. Возраст участниц исследования и длительность заболевания также не продемонстрировали достоверной корреляции с выраженностью симптомов ФЗ. Выявленные статистически значимые взаимосвязи представлены в таблице 2.

При оценке состава кишечной микробиоты из статистического анализа были исключены бактерии следующих таксонов: *Caulobacteriales*, *Caulobacteraceae*, *Marinilabiliaceae*, *Bacillaceae*,

Megamonas, *Erysipelotrichaceae* UCG-006, *Alcaligenes*, *Brevundimonas*, *Alloscardovia*, *Daeguia*, *Rikenella*, *Negativibacillus massiliensis*, *Lactococcus raffinolactis*, *Alloscardovia omnicoles*, *Coprobacter fastidiosus*. Данные микроорганизмы были обнаружены лишь у единичных участниц исследования (в количестве $< 0,3$ % от всех прочтений). Статистически значимые взаимосвязи между составом кишечной микробиоты и оцениваемыми показателями клинической картины представлены в таблице 3.

Сравнение эффективности лечения между группами

После рандомизации пациентов между сформированными группами ($n = 34$ в группе ФЗ-П, $n = 30$ в группе ФЗ-ПП) не было достоверных различий в возрасте (37,5 [32,25; 43,0] и 39,0 [36,0; 44,5] лет; $p = 0,24$) и длительности заболевания (14,5 [7,5; 20,0] и 15,5 [11,5; 20,0] года; $p = 0,411$).

Таблица 3. Корреляция оцениваемых параметров клинической картины с составом кишечной микробиоты у пациентов с функциональным запором до лечения

Таксон	Клинический показатель						
	Число дефекаций в неделю	Вздутие живота	Боль в животе	Тип стула (БШФК)	Наличие ощущения неполного опорожнения	Наличие необходимости в дополнительном нагуживании	Наличие ощущения затрудненной эвакуации
Тип							
<i>Firmicutes</i>	НЗ	НЗ	$r = 0,38$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Bacteroidetes</i>	НЗ	НЗ		НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,40$ $p < 0,05$
Класс							
<i>Clostridia</i>	НЗ	НЗ	$r = 0,39$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Bacteroidia</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,38$ $p < 0,05$	НЗ	$r = -0,40$ $p < 0,05$
Порядок							
<i>Clostridiales</i>	НЗ	НЗ	$r = 0,38$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Bacteroidales</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,40$ $p < 0,05$
<i>Desulfovibrionales</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,36$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
Семейство							
<i>Bacteroidaceae</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,34$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Christensenellaceae</i>	$r = -0,35$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Coriobacteriaceae</i>	НЗ	$r = -0,35$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Desulfovibrionaceae</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,37$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Lachnospiraceae</i>	НЗ	$r = -0,50$ $p < 0,005$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Rikenellaceae</i>	$r = -0,45$ $p < 0,01$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Ruminococcaceae</i>	НЗ	$r = 0,39$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
Род							
<i>Anaerostipes</i>	НЗ	НЗ	$r = 0,35$ $p < 0,05$	НЗ NS	$r = 0,48$ $p < 0,01$	$r = 0,37$ $p < 0,05$	$r = 0,49$ $p < 0,01$
<i>Blautia</i>	НЗ	$r = -0,46$ $p < 0,01$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Collinsella</i>	НЗ	$r = -0,35$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Lachnospiraceae</i> <i>NK4A136 group</i>	НЗ	$r = -0,40$ $p < 0,02$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Christensenellaceae</i> <i>R-7 group</i>	$r = -0,36$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ

Окончание таблицы 3. Корреляция оцениваемых параметров клинической картины с составом кишечной микробиоты у пациенток с функциональным запором до лечения

Таксон	Клинический показатель						
	Число дефекаций в неделю	Вздутие живота	Боль в животе	Тип стула (БШФК)	Наличие ощущения неполного опорожнения	Наличие необходимости в дополнительном натуживании	Наличие ощущения затрудненной эвакуации
<i>Mitsuokella</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,44$ $p < 0,01$	НЗ	НЗ
<i>Ruminococcus 2</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,35$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ
<i>Bacteroides</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,34$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Dorea</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = -0,36$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Lachnoclostridium</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,50$ $p < 0,005$	НЗ	НЗ	НЗ
Вид							
<i>Bacteroides uniformis</i>	НЗ	$r = -0,36$ $p < 0,05$	НЗ	$r = 0,44$ $p < 0,01$	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Collinsella aerofaciens</i>	НЗ	$r = -0,36$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Fusicatenibacter saccharivorans</i>	$r = 0,39$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ
<i>Anaerostipes hadrus</i>	НЗ	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,46$ $p < 0,01$	$r = 0,36$ $p < 0,05$	$r = 0,46$ $p < 0,01$
<i>Bacteroides vulgatus</i>	НЗ	НЗ	НЗ	$r = 0,37$ $p < 0,05$	НЗ	НЗ	НЗ

Примечание: БШФК — Бристольская шкала формы кала; НЗ — незначимая взаимосвязь ($p > 0,05$).

На первом визите группы достоверно не различались между собой по клиническим характеристикам, результатам оценки психоэмоционального состояния, когнитивной функции и качества жизни, уровням биомаркеров крови ($p > 0,05$). Микроорганизмы класса *Negativicutes*, порядков *Selenomonadales* и *Xanthomonadales*, семейств *Clostridiales* vadinBB60 group и *Xanthomonadaceae*, родов *Stenotrophomonas*, *Caproiciproducens*, *Lachnospiraceae* FE2018 group, *Peptococcus*, *Hydrogenoanaerobacterium*, видов *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Parasutterella excrementihominis* и *Stenotrophomonas maltophilia*, достоверно различались между подгруппами после рандомизации и были исключены из статистического анализа. За весь период наблюдения не сообщалось о нежелательных явлениях на фоне терапии.

В исходе лечения в обеих группах отмечено достоверное улучшение всех клинических показателей ФЗ. Выраженность боли в животе и доля пациентов, испытывающих неполное опорожнение, оказались ниже в группе ФЗ-П. Число пациентов без ощущения неполного опорожнения

на Визите 2 была достоверно выше в группе ФЗ-ПП ($p < 0,05$), на Визите 3 — одинакова в обеих группах ($p = 1,000$), на Визите 4 — выше в группе ФЗ-П ($p = 0,021$). В группе ФЗ-П выраженность боли в животе была достоверно ниже, чем в группе ФЗ-ПП, на Визитах 3 ($p = 0,001$) и 4 ($p < 0,005$). Достоверных различий других показателей клинической картины между группами не было выявлено ни на одном из промежуточных визитов. Сводные данные динамики клинических показателей представлены в таблице 4.

В исходе терапии в группах разнонаправленно изменился уровень кортизола и плазмотитарного серотонина: в группе ФЗ-П наблюдалось снижение данных показателей, а в группе ФЗ-ПП — повышение. Выявлено достоверное снижение уровня BDNF в группе ФЗ-П, а также уровня триптофана и кинуреновой кислоты в группе ФЗ-ПП. В исходе лечения между группами наблюдались достоверные различия лишь уровня триптофана и тромбоцитарного серотонина (табл. 5).

На фоне терапии в группах ФЗ-П и ФЗ-ПП достоверно снизилась выраженность депрессии (HDRS), личностной и ситуативной тревожности

Таблица 4. Динамика клинических параметров на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком у женщин с функциональным запором

Показатель	До лечения (Визит 1)			После лечения (Визит 4)		
	ФЗ-П (n = 34)	ФЗ-ПП (n = 30)	Различия между группами, p	ФЗ-П (n = 34)	ФЗ-ПП (n = 30)	Различия между группами, p
Число дефекации в неделю	2 [2; 2]	2 [1,25; 2]	0,604	6 [5,25; 7]	5 [4; 7]	0,056
Выраженность вздутия живота (ВАШ)	5 [5; 6]	5,5 [5; 7]	0,271	2 [0,25; 4]	2 [1; 3]	0,594
Выраженность боли в животе на фоне вздутия (ВАШ)	4 [3; 5]	4 [3,25; 5]	0,862	0 [0; 1,75]	2 [1; 3]	< 0,005
1-я или 2-я форма стула (БШФК)	Да — 32	Да — 30	0,494	Да — 2	Да — 6	0,133
	Нет — 2	Нет — 0		Нет — 32	Нет — 24	
Ощущение неполного опорожнения	Да — 30	Да — 29	0,360	Да — 1	Да — 7	< 0,05
	Нет — 4	Нет — 1		Нет — 33	Нет — 23	
Необходимость в дополнительном натуживании	Да — 33	Да — 29	1	Да — 13	Да — 8	0,426
	Нет — 1	Нет — 1		Нет — 21	Нет — 22	
Ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого	Да — 29	Да — 29	0,202	Да — 9	Да — 3	0,117
	Нет — 5	Нет — 1		Нет — 25	Нет — 27	

Примечание: ФЗ-П — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом; ФЗ-ПП — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом и пробиотиком; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; БШФК — Бристольская шкала формы кала.

Таблица 5. Динамика биомаркеров крови на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком

Биомаркер	Группа ФЗ-П			Группа ФЗ-ПП			Сравнение групп, p	
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения
Кортизол, нмоль/л	339 [275,5; 390,25]	312,5 [253,75; 368,75]	<0,05	312,5 [229,75; 408,5]	338 [285; 432]	<0,005	0,468	0,139
IL-1β, пг/мл	9,8 [8,53; 12,52]	10,2 [9,2; 11,2]	0,507	10,3 [9,4; 10,8]	10,15 [9,15; 11,12]	1	0,482	0,745
Триптофан, мкг/мл	3,85 [3,62; 4,1]	3,7 [3,4; 4]	0,398	3,7 [3,6; 3,9]	3,4 [3,3; 3,6]	<0,01	0,098	<0,05
BDNF, мкг/мл	1017,85 [835,72; 1452,97]	938,2 [785,5; 1109,1]	<0,005	1007,4 [931; 1091,4]	991,7 [825,75; 1184,33]	0,29	0,57	0,513
Кинуренин, мкг/мл	0,63 [0,54; 0,73]	0,63 [0,53; 0,72]	0,406	0,72 [0,56; 0,94]	0,66 [0,56; 1,1]	0,492	0,192	0,262
Кинуреновая кислота, нг/мл	23,8 [20,9; 31,65]	27,3 [24,3; 28,8]	0,253	26,9 [24,4; 30,1]	25,35 [23,67; 27,7]	<0,005	0,121	0,37
Серотонин плазмы, нг/мл	105,85 [74,38; 151,93]	100,7 [67,5; 137]	<0,005	110,2 [95,3; 121,7]	120,5 [106,23; 145,02]	<0,05	0,962	0,113
Тромбоцитарный серотонин, нг/мл	79,25 [73,58; 89,84]	76,55 [70,77; 82,72]	0,135	88,07 [78,43; 103,76]	89,06 [83,61; 115,3]	0,408	0,109	0,001
Серотонин плазмы/ кинуренин	0,15 [0,11; 0,22]	0,14 [0,1; 0,24]	0,634	0,14 [0,09; 0,17]	0,15 [0,09; 0,22]	0,007	0,24	0,846

Примечание: ФЗ-П — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом; ФЗ-ПП — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом и пробиотиком; BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор головного мозга.

Таблица 6. Динамика показателей эмоционального статуса, когнитивной функции и качества жизни на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком

Характеристика	Группа ФЗ-II			Группа ФЗ-III			Сравнение групп, <i>p</i>	
	до лечения	после лечения	<i>p</i>	до лечения	после лечения	<i>p</i>	до лечения	после лечения
Эмоциональный статус								
Депрессия (HDRS)	7 [6; 8,75]	4 [3; 5]	<0,0001	8 [7; 9]	4 [3; 6,25]	<0,0001	0,178	0,522
Личностная тревожность (STAI)	48,5 [44; 51]	43 [41; 46]	<0,0005	50 [47,25; 51]	45 [43; 46,25]	<0,0005	0,162	0,148
Ситуативная тревожность (STAI)	44,5 [39,25; 48,75]	37 [36; 39]	<0,0005	47 [44,25; 48,75]	41 [39,7; 42]	<0,0001	0,191	<0,05
Дистресс (4DSQ)	8 [5; 10]	5 [4; 7]	<0,05	7 [6; 8,5]	5 [4; 5,25]	<0,005	0,36	0,141
Депрессия (4DSQ)	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,183	1 [0; 1]	0 [0; 0]	<0,001	0,08	<0,005
Тревога (4DSQ)	2 [0,25; 3]	1 [0; 2]	0,084	2 [1; 3,75]	1 [0; 2]	<0,005	0,69	0,69
Соматизация (4DSQ)	9 [7; 10]	7 [5; 8]	<0,005	10 [8; 12,5]	5 [3; 9]	<0,005	0,091	0,094
Когнитивная функция (BACS)								
Вербальная память	52,5 [46,25; 56]	51,5 [48; 53]	0,701	50,5 [46,5; 55,5]	50 [47; 54]	0,767	0,741	0,566
Последовательность чисел	49 [45; 53]	52 [48,25; 55]	<0,005	44 [41; 49,75]	48 [45; 52,25]	0,101	0,054	0,051
Двигательный тест с фишками	54 [50,25; 56]	58,5 [55; 62,75]	<0,0001	53,5 [49; 57,75]	57 [54; 59]	0,102	0,893	0,234
Семантическая и речевая беглость	55 [49; 61]	60 [57,25; 62]	<0,0001	50,5 [46,25; 56,75]	50 [44,75; 51,25]	0,083	0,065	<0,0001
Шифровка	50 [41,25; 52,75]	49 [44,25; 54]	0,09	47,5 [44,25; 49]	46 [44,75; 49]	0,951	0,089	<0,05
«Башни Лондона»	51 [48,5; 53]	51 [47; 52,75]	0,152	50 [44,5; 53]	47 [45; 50,25]	0,795	0,169	<0,05
Общий балл	51 [47,25; 56,25]	55,5 [52; 58]	<0,005	47,5 [44; 53]	48,5 [46; 52]	0,575	0,061	<0,0001
Качество жизни (SF-36)								
Физическое функционирование	90 [85; 95]	95 [90; 95]	<0,005	90 [80; 90]	90 [85; 95]	<0,005	0,111	0,203
Роль физической функции	60 [45; 75]	75 [50; 100]	<0,05	75 [45; 100]	75 [65; 100]	0,122	0,151	0,591
Телесная боль	55 [45; 70]	70 [60; 80]	0,0005	60 [50; 68,75]	70 [68,75; 78,75]	<0,0001	0,589	0,64
Общее здоровье	65 [55; 70]	75 [60; 80]	<0,05	65 [50; 65]	70 [60; 76,25]	<0,0001	0,099	0,466
Жизнеспособность	55 [50; 65]	65 [60; 75]	0,0001	55 [40; 63,75]	75 [70; 75]	<0,0001	0,609	<0,05
Социальная активность	80 [75; 88]	90 [85; 100]	0,0001	75 [63; 80]	90 [88; 95]	<0,0001	0,051	0,673
Эмоциональное состояние	65 [33; 85]	65 [35; 75]	0,21	71 [45; 93,75]	82,5 [80; 100]	0,005	0,126	<0,001
Психическое здоровье	65 [60; 72]	72 [65; 76]	<0,001	65 [50,5; 70]	75 [74,25; 80]	<0,0001	0,307	<0,05

Примечание: ФЗ-II – группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом; ФЗ-III – группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом и пробиотиком; HDRS (Hamilton Rating Scale for Depression) – шкала Гамильтона для оценки депрессии; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – тест Спилберга – Ханина; 4DSQ – (Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire) – четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – шкала для краткой оценки когнитивного статуса; SF-36 – опросник для оценки качества жизни.

(STAI). В группе ФЗ-П улучшились все показатели опросника 4DSQ, а в группе ФЗ-П — только показатели «Дистресс» и «Соматизация». Межгрупповые достоверные различия в исходе лечения наблюдались в выраженности депрессии по опроснику 4DSQ (выше в группе ФЗ-П) и ситуативной тревожности по шкале STAI

(выше в группе ФЗ-ПП). Достоверное улучшение показателей тестов когнитивных функций «Последовательность чисел», «Двигательный тест с фишками», «Семантическая и речевая беглость» и общего балла по шкале BACS наблюдалось только в группе ФЗ-П, которая в исходе лечения достоверно превосходила группу ФЗ-ПП по ряду

Таблица 7. Достоверные изменения состава микробиоты в образцах кала пациенток с функциональным запором на фоне терапии пруклопридом и пруклопридом с пробиотиком

Таксон	Группа ФЗ-П		Группа ФЗ-ПП		Сравнение групп после лечения, <i>p</i>
	LogFC после/до лечения	<i>p</i>	LogFC после/до лечения	<i>p</i>	
Тип					
<i>Patescibacteria</i>	−0,21	0,356	−0,69	<0,01	1
<i>Lentisphaerae</i>	0,01	0,781	0,10	0,507	<0,05
<i>Proteobacteria</i>	−0,24	1	0,07	0,634	<0,05
Класс					
<i>Bacilli</i>	1,31	<0,05	−3,04	<0,005	<0,05
<i>Saccharimonadia</i>	−0,21	0,356	−0,69	<0,01	1
<i>Deltaproteobacteria</i>	−0,30	0,903	−0,13	0,149	0,001
<i>Lentisphaeria</i>	0,01	0,781	0,09	0,507	<0,05
Порядок					
<i>Lactobacillales</i>	1,32	<0,05	−3,07	<0,001	<0,05
<i>Saccharimonadales</i>	−0,21	0,356	−0,69	<0,01	1
<i>Pseudomonadales</i>	−0,30	0,157	−0,66	<0,01	0,849
Семейство					
<i>Desulfovibrionaceae</i>	−0,29	0,946	−0,12	0,906	<0,005
<i>Veillonellaceae</i>	−0,33	0,775	0,10	0,91	<0,05
<i>Victivallaceae</i>	−0,03	0,945	−0,89	0,507	<0,05
<i>Barnesiellaceae</i>	−0,07	0,583	−0,17	0,157	<0,05
<i>Puniceicoccaceae</i>	0,01	0,614	0,51	0,217	<0,05
<i>Streptococcaceae</i>	1,26	<0,05	−3,21	<0,001	<0,05
<i>Ruminococcaceae</i>	0,28	0,165	0,45	<0,05	<0,05
<i>Burkholderiaceae</i>	−0,02	0,776	1,02	<0,05	0,396
<i>Leuconostocaceae</i>	−0,78	0,116	−1,08	<0,05	0,85
<i>Pseudomonadaceae</i>	−0,30	0,182	−0,66	<0,01	0,849
<i>Saccharimonadaceae</i>	−0,18	0,521	−0,62	<0,05	0,68
<i>Carnobacteriaceae</i>	−0,37	0,246	−0,68	<0,05	<0,05
Под					
<i>Roseburia</i>	0,10	0,529	−0,44	0,376	<0,05
<i>Desulfovibrio</i>	−0,32	0,940	−0,55	0,522	<0,005
<i>Ruminococcaceae</i> UCG-005	0,03	0,861	0,63	0,093	<0,01
<i>Blautia</i>	−0,19	0,883	−0,63	0,285	<0,05
<i>Coproacter</i>	0,07	0,671	−0,88	0,241	<0,005
<i>Dialister</i>	0,18	0,714	0,34	0,579	<0,05
<i>Anthococcus</i>	−0,97	0,146	−1,34	0,209	<0,05
<i>Victivallis</i>	−0,03	0,42	−0,48	0,361	<0,01
<i>Candidatus Soleaferrea</i>	0,11	0,945	0,42	<0,05	<0,05
<i>Enterorhabdus</i>	−0,49	1	0,2	0,221	<0,05
<i>Streptococcus</i>	1,09	<0,05	−3,26	<0,005	<0,05
<i>Tyzzerella 3</i>	1,5	<0,05	−1,89	0,607	0,94
<i>Angelakisella</i>	−0,5	<0,05	0,23	0,942	0,109

Окончание таблицы 7. Достоверные изменения состава микробиоты в образцах кала пациентов с функциональным запором на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком

Таксон	Группа ФЗ-П		Группа ФЗ-ПП		Сравнение групп после лечения, p
	LogFC после/до лечения	p	LogFC после/до лечения	p	
<i>Family XIII AD3011 group</i>	-0,34	0,86	0,75	<0,05	0,177
<i>Pseudomonas</i>	-0,37	0,88	-0,64	<0,05	0,443
<i>Pygmaibacter</i>	-0,07	0,77	0,59	<0,05	0,258
<i>Leuconostoc</i>	0,0	0,51	-0,78	<0,05	0,348
<i>Fournierella</i>	0,16	0,785	0,80	<0,05	0,338
Вид					
<i>Roseburia hominis</i>	0,04	0,362	-1,85	0,153	<0,05
<i>Prevotella 9 copri</i>	-0,54	0,72	0,16	0,167	<0,05
<i>Anaerostipes hadrus</i>	0,51	<0,05	-0,48	0,227	0,13

Примечание: ФЗ-П — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом; ФЗ-ПП — группа пациенток с функциональным запором, получавших терапию прукалопридом и пробиотиком.

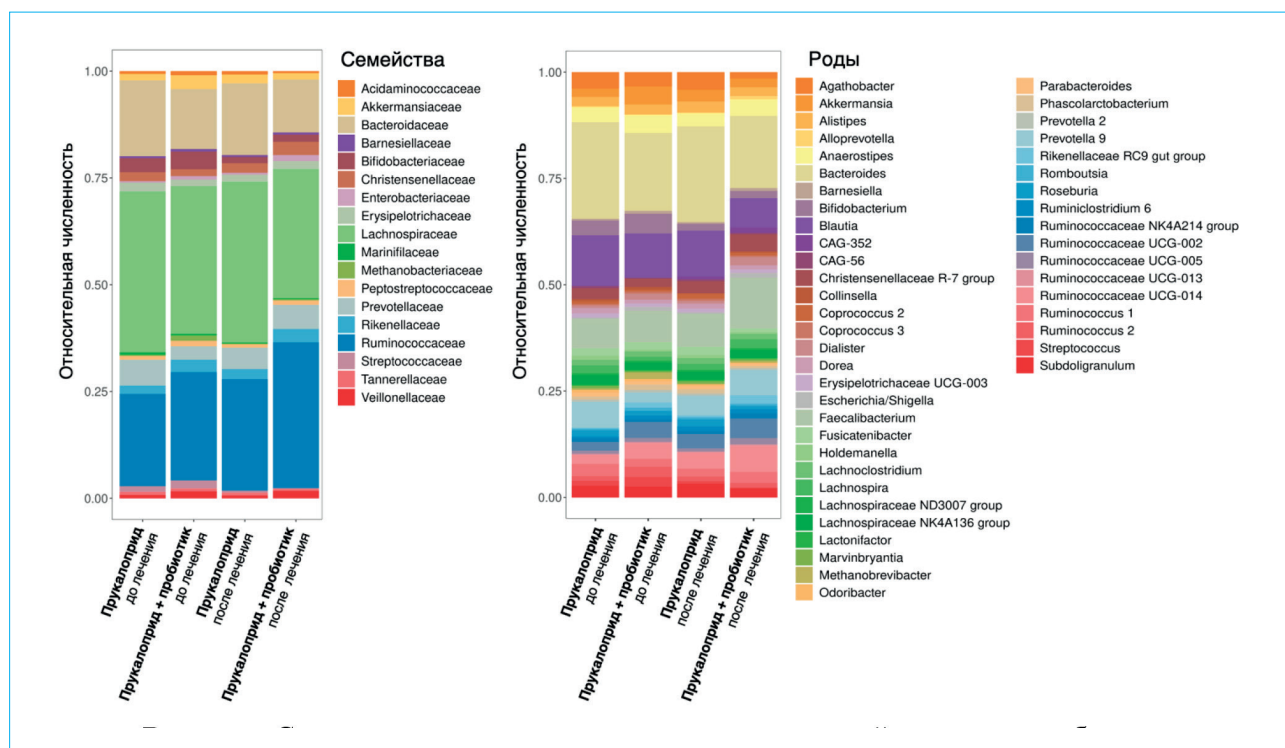


Рисунок. Сравнительная характеристика относительной численности бактериальных таксонов на уровне семейства и рода у пациенток с функциональным запором на фоне терапии прукалопридом и прукалопридом с пробиотиком

показателей и за счет общего балла. В обеих группах также наблюдалось достоверное улучшение показателей опросника SF-36, однако роль физической функции повысилась только в группе ФЗ-П, а уровень эмоционального состояния — только в группе ФЗ-ПП ($p < 0,005$). При сравнении групп после лечения более высокие показатели качества жизни наблюдались в группе ФЗ-ПП. Сводные данные показателей эмоционального статуса, когнитивной функции и качества жизни представлены в таблице 6.

В обеих группах были выявлены изменения в составе кишечной микробиоты (табл. 7) при этом наибольшие число изменений в относительной численности таксонов наблюдалось на уровне семейств и родов (рис.).

Обсуждение

В предыдущем исследовании мы продемонстрировали, что нарушение моторики толстой кишки, развитие психоэмоциональных и когнитивных нарушений

и изменение качества жизни при ФЗ характеризуются общим патогенетическим механизмом, который реализуется за счет нарушения метаболизма триптофана на фоне изменения состава кишечной микробиоты [3]. По сравнению со здоровыми женщинами у пациенток с ФЗ наблюдалось повышение уровня кортизола, IL-1 β и кинуренина и снижение уровня серотонина и соотношения серотонина к кинуренину. Вместе с этим у пациенток с ФЗ наблюдались более высокие показатели выраженности депрессии (согласно опросникам HDRS и 4DSQ) и соматизации (4DSQ), а также снижение качества жизни (показатели физического функционирования, телесной боли и жизнеспособности) и когнитивных способностей (общий балл, вербальная память, шифровка и двигательный тест с фишками). Кроме этого, в составе кишечной микробиоты пациенток обнаружено снижение доли бактерий — продуцентов короткоцепочечных жирных кислот и вторичных желчных кислот — молекул микробного происхождения, определяющих метаболизм триптофана по серотониновому пути.

Полученные в настоящем исследовании результаты дополняют предшествующие данные. Обнаружены корреляционные взаимосвязи между симптомами ФЗ и изучаемыми компонентами оси «микробиота — кишечник — мозг». Тип формы стула зависел только от уровней метаболитов триптофана — кинуренина и кинурениновой кислоты (обратная корреляция), но не от выраженности психоэмоциональных расстройств и качества жизни. Выраженность боли в животе и наличие ощущения неполного опорожнения, напротив, зависели только от выраженности психоэмоциональных расстройств (прямая корреляция) и уровня качества жизни (обратная корреляция), но не от уровня изучаемых метаболитов. Наличие ощущения затрудненной эвакуации кишечного содержимого напрямую зависело от уровня IL-1 β и дистресса и обратно — от соотношения серотонина плазмы к кинуренину, а выраженность вздутия живота — прямо от выраженности соматизации и обратно от уровня кортизола. Ощущение необходимости в дополнительном натуживании и кратность дефекации в неделю не коррелировали ни с одним из лабораторных маркеров или показателем психоэмоционального статуса и качества жизни.

Когнитивный статус пациентов не продемонстрировал достоверной корреляции ни с одним из симптомов ФЗ, что подтверждает независимый от наличия ФЗ путь развития когнитивных нарушений. Возраст испытуемых и длительность заболевания также не продемонстрировали достоверной корреляции с выраженностью симптомов ФЗ, что указывает на невысокую значимость данных факторов в клинической картине заболевания. Таким образом, механизмы, приводящие к смещению метаболизма триптофана по кинурениновому пути, тесно сопряжены с ухудшением формы стула и развитием ощущения затрудненной дефекации, низкая степень жизнеспособности — с более

выраженной болью в животе, а высокая приверженность к соматизации — с выраженностью абдоминальной боли и вздутия живота.

Мы обнаружили различные корреляции между уровнем определенных таксонов кишечной микробиоты и симптомами запора. Однако только представители семейства *Ruminococcaceae* достоверно различались между пациентками ФЗ и контрольной группой здоровых женщин. Уровень данных микроорганизмов снижен у пациенток с ФЗ, но их наличие прямо коррелировало с выраженностью вздутия живота. Таким образом, выявленная корреляционная взаимосвязь между уровнем микробных представителей и показателями клинической картины ФЗ имеет более сложный характер, не зависящий напрямую от метаболизма триптофана, психоэмоционального статуса и качества жизни.

Полученные данные позволяют дополнить существующие представления о патогенезе ФЗ с целью оптимизации подходов к лечению заболевания. Актуальные меры, направленные на разрешение симптомов запора, предполагают коррекцию образа жизни (например, увеличение доли растительных волокон в рационе, повышение уровня ежедневной физической активности), прием штаммоспецифических пробиотиков и слабительных препаратов (например, псиллиума, осмотических и стимулирующих слабительных, прукалоприда) [4].

В настоящем исследовании мы оценили эффективность терапевтических агентов, способных оказывать влияние на изучаемые компоненты оси «микробиота — кишечник — мозг» у пациенток с ФЗ — слабительного препарата прукалоприд в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с мультиштаммовым пробиотиком. Прукалоприд — высокоселективный агонист серотониновых 5-HT₄ рецепторов, который стимулирует серотонинергическую нейротрансмиссию в нейронах энтеральной нервной системы и обеспечивает восстановление адекватной моторики толстой кишки. Эффективность прукалоприда была подтверждена в метаанализе 16 рандомизированных контролируемых исследований с участием 3943 взрослых пациентов с функциональным (хроническим) запором [5]. Пробиотики — живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью человека при введении в адекватных количествах [6]. В метаанализе 15 рандомизированных контролируемых исследований было показано, что прием пробиотиков оказывает положительное влияние на частоту и консистенцию стула, при этом отмечено преимущество мультиштаммовых пробиотиков над моноштаммовыми в улучшении консистенции стула [7]. Пробиотики характеризуются низкой частотой развития нежелательных явлений, однако их эффект во многом зависит от состава пробиотических штаммов [6, 7]. Учитывая вышеизложенное, в нашем исследовании мы применяли мультиштаммовый пробиотик, содержащий *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium*

infantis и *Lactobacillus rhamnosus*, который ранее продемонстрировал свою эффективность в плацебо-контролируемом исследовании среди пациентов с констипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника [8].

Полученные результаты показали, что оба терапевтических подхода характеризуются достоверным улучшением всех симптомов ФЗ. Включение пробиотика в схему терапии прукалопридом приводит к быстрому, но не устойчивому устранению ощущения неполного опорожнения, а также к менее выраженному снижению абдоминальной боли по сравнению с монотерапией прукалопридом. В исходе лечения группы не различались между собой по параметрам, которые различались между пациентками с ФЗ и здоровыми женщинами до лечения и коррелирующими с выраженностью ФЗ, за исключением показателя жизнеспособности, который оказался выше у пациенток, принимающих прукалоприд вместе с пробиотиком. Различия микробного профиля между группами в исходе терапии не характеризовались изменением числа тех бактериальных представителей, которые различались у пациенток с ФЗ и здоровых женщин. Однако в группе комбинированного лечения с пробиотиком достоверно уменьшилось число представителей рода *Blautia*, наличие которых отрицательно коррелирует с выраженностью вздутия живота.

Результаты нашего исследования также дополняют литературные данные о влиянии прукалоприда на когнитивную функцию. У испытуемых, которые принимали только прукалоприд, улучшились общий балл опросника BACS, а также показатели, отвечающие за рабочую память (тест «Последовательность чисел») и скорость обработки информации (тесты «Семантическая и речевая беглость» и «Двигательный тест с фишками»). Полученные результаты свидетельствуют о повышении скорости обработки информации, связанной с моторными процессами (реципрокная координация движений) и с управляющими функциями лобной коры (прежде всего с семантической памятью), но не с информацией, требующей внимания [9, 10].

Мы предполагаем, что отсутствие улучшения когнитивных функций в группе комбинированной терапии может быть объяснено избыточным синтезом серотонина в толстой кишке, о чем свидетельствует повышение уровня тромбоцитарного серотонина (является переносчиком синтезируемого в кишечнике серотонина), и снижением в крови уровня триптофана у данной группы пациенток. В отличие от триптофана и прукалоприда образующийся в кишечнике серотонин не проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому его наличие в центральной нервной системе обусловлено синтезом *de novo* из триптофана в нейронах головного мозга (преимущественно в стволе) с помощью триптофангидроксилазы [11]. Снижение в кровотоке триптофана, доступного для синтеза

серотонина в головном мозге, могло негативно повлиять на серотонинергическую нейротрансмиссию в центральной нервной системе и нивелировать вызванное прукалопридом повышение когнитивной функции у данной группы пациенток. Нельзя также исключить, что изменение состава кишечной микробиоты на фоне приема пробиотика привело к снижению эффекта от прукалоприда за счет бактериального метаболизма препарата. Однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

В нашей работе была впервые показана динамика состава кишечной микробиоты у пациенток с ФЗ на фоне монотерапии прукалопридом и комбинированного лечения прукалопридом с пробиотиком. Прием прукалоприда повысил уровень бактерий класса *Bacilli* (тип *Firmicutes* или *Bacillota*) за счет представителей рода *Streptococcus*, а также бактерий рода *Tyzzelerella* 3 и вида *Anaerostipes hadrus*. Значимость повышения представителей рода *Streptococcus* нельзя однозначно интерпретировать, поскольку свойства данных микроорганизмов зависят от конкретных видов. Некоторые из них относятся к комменсальным бактериям, которые проявляют метаболическую активность в отношении углеводов пищи и синтезируют олигосахариды и короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират, в то время как другие относятся к условно-патогенным представителям [12]. *Tyzzelerella* — относительно новый род, который был переклассифицирован из семейства *Clostridiaceae* в семейство *Lachnospiraceae*. Повышение бактерий данного рода на фоне терапии прукалопридом трудно интерпретировать, поскольку посвященные роли *Tyzzelerella* 3 исследования немногочисленны. Однако приводятся данные о том, что повышение *Tyzzelerella* 3 связано с более низкой частотой, но более высокой тяжестью послеродовой депрессии [13].

Любопытным изменением состава кишечной микробиоты в данной группе пациенток является повышение вида *Anaerostipes hadrus*. *A. hadrus* относится к семейству *Lachnospiraceae* (ранее — *Clostridium cluster XIVa*) и является одним из основных представителей кишечной микробиоты (2–7 % от всего ее состава). *A. hadrus* метаболизирует различные углеводы, а также ацетат и лактат микробного происхождения с образованием большого количества бутирата [14]. Бутират способен вызывать различные эффекты в организме человека, среди которых — усиление моторики толстой кишки, снижение выраженности депрессии и улучшение когнитивных возможностей [15]. Кроме этого, *A. hadrus* способен внеклеточно деградировать различные фруктоолигосахариды с образованием метаболитов, которые утилизируются бактериями, не способными самостоятельно утилизировать фруктоолигосахариды для поддержания своей жизнеспособности. Одними из них являются представители рода *Lactobacillus*, уровень которых повышается при их совместном

культивировании с *A. hadrus* [16]. Приводятся данные о том, что у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и колоректальным раком в образцах кала численность *A. hadrus* снижена [17]. Также прукалоприд снизил количество бактерий родов *Angelakisella* и *Prevotellaceae* Ga6A1 group, значимость которых для человека остается не вполне ясной.

Включение пробиотика в схему терапии прукалопридом, напротив, привело к значимому снижению бактерий класса *Bacilli* за счет представителей семейств *Streptococcaceae* и *Carnobacteriaceae*, родов *Streptococcus* и *Leuconostoc* (относятся к порядку *Lactobacillales*), а также бактерий семейства *Saccharimonadaceae* и рода *Pseudomonas*, роль которых для организма человека еще неизвестна. Примечательно, что включение пробиотика приводило к достоверному повышению других представителей типа *Firmicutes* — бактерий семейства *Ruminococcaceae* и родов *Clostridium* Family XIII AD3011 group, *Pygmaibacter* и *Dialister*. Данные микроорганизмы, особенно семейство *Ruminococcaceae*, характеризуются общей способностью ферментировать сложные углеводы пищи с образованием бутирата. Ряд клинических исследований показал, что снижение количества данных представителей является одним из наиболее частых изменений состава кишечной микробиоты в образцах кала пациентов с ФЗ по сравнению со здоровыми лицами [18]. В исходе лечения в составе кишечной микробиоты у данной группы больных увеличилось число бактерий рода *Candidatus soleaferrea*, что наблюдается у пациентов с делирием [19], а также вида *Prevotella 9 copri*, низкое количество которых описано при болезни Паркинсона [20]. Примечательно, что в данной группе также более значимо уменьшилось количество представителей рода *Coproacter* (семейство *Barnesiellaceae*). Известно, что численность данных микроорганизмов прямо коррелирует с выраженностью депрессии [21]. Однако также приводятся данные о том, что снижение числа бактерий семейств *Barnesiellaceae* и *Ruminococcaceae* наблюдается при серьезных психических расстройствах (например, при биполярном расстройстве, шизофрении, посттравматическом стрессовом расстройстве и большом депрессивном расстройстве) [22].

Таким образом, эффект прукалоприда в качестве монотерапии и в комбинации с пробиотиком в отношении клинической картины ФЗ развивается за счет влияния на компоненты оси «микробиота — кишечник — мозг», не связанные напрямую с патогенезом ФЗ.

Сильной стороной нашего исследования является то, что мы охарактеризовали взаимосвязь

клинической картины ФЗ с особенностями метаболизма триптофана, психоэмоционального статуса, когнитивной функции и качества жизни. Мы также впервые продемонстрировали эффекты прукалоприда в отношении данных компонентов у пациенток с ФЗ. Таким образом, мы описали один из механизмов взаимоотношений компонентов функциональной оси «микробиота — кишечник — мозг» с позиции серотонинергической нейротрансмиссии, однако данные результаты требуют дальнейшего изучения. К важным ограничениям полученных результатов следует отнести гендерное однообразие и отсутствие группы сравнения, которая получала бы только пробиотик без прукалоприда. Выбор пробиотика с другими штаммами в составе может также повлиять на воспроизводимость результатов комбинированного лечения.

Будущие подобные исследования также должны учитывать наличие синдрома избыточного бактериального роста (особенно за счет метаногенных представителей кишечной микробиоты), уровень хинолиновой кислоты (является метаболитом кинуренина), экспрессию генов, определяющих метаболизм триптофана и серотонина в толстой кишке и центральной нервной системе, а также роль отдельных представителей кишечной микробиоты в патогенезе ФЗ и сочетанных психоэмоциональных и когнитивных нарушений.

Закключение

Нарушение постоянства компонентов оси «микробиота — кишечник — мозг» при функциональном запоре у пациентов тесно сопряжено с клинической картиной заболевания. Эффективность прукалоприда в качестве монотерапии и в комбинации с мультиштабным пробиотиком в отношении клинической картины функционального запора развивается за счет влияния на компоненты оси «микробиота — кишечник — мозг», не связанные напрямую с патогенезом ФЗ, при этом данные подходы оказывают разнонаправленное влияние на когнитивную функцию и качество жизни у пациенток. Включение пробиотика в схему лечения прукалопридом изменяет численность отдельных представителей типа *Firmicutes* (*Bacillota*), повышая количество продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, не относящихся к семейству *Streptococcaceae*. Полученные результаты обосновывают стратифицированный подход к лечению функционального запора, учитывающий индивидуальные профили симптомов, особенности состава кишечной микробиоты и выраженность когнитивных нарушений при функциональном запоре.

Литература / References

1. Włodarczyk J., Waśniewska A., Fichna J., Dżiki A., Dżiki L., Włodarczyk M. Current overview on clinical management of chronic constipation. *J Clin Med*. 2021;10(8):1738. DOI: 10.3390/jcm10081738
2. Liang J., Zhao Y., Xi Y., Xiang C., Yong C., Huo J., et al. Association between depression, anxiety symptoms and gut microbiota in Chinese elderly with functional constipation. *Nutrients*. 2022;14(23):5013. DOI: 10.3390/nu14235013
3. Ульянов А.И., Полуктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А. и др. Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(4):71–87. [Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., et al. Gut microbiota, tryptophan metabolism, quality of life, psychoemotional and cognitive impairments in functional constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(4):71–87. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Маев И.В., Шептулин А.А., Аleshin Д.В., Алхасов С.И. и др. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.I., et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of constipation in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85
5. Sajid M.S., Hebbbar M., Baig M.K., Li A., Philpote Z. Use of prucalopride for chronic constipation: A systematic review and meta-analysis of published randomized, controlled trials. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(3):412–22. DOI: 10.5056/jnm16004
6. Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю. и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабитиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):113–36. [Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., et al. Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics and functional foods enriched with them for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):113–36. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-117-312
7. Zhang C., Jiang J., Tian F., Zhao J., Zhang H., Zhai Q., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr*. 2020;39(10):2960–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.005
8. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, simple-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015;3(2):18–23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1
9. de Cates A.N., Wright L.C., Martens M.A.G., Gibson D., Türkmen C., Filippini N., et al. Déjà-vu? Neural and behavioural effects of the 5-HT₄ receptor agonist, prucalopride, in a hippocampal-dependent memory task. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):497. DOI: 10.1038/s41398-021-01568-4
10. de Cates A.N., Martens M.A.G., Wright L.C., Gould van Praag C.D., Capitão L.P., Gibson D., et al. The effect of the 5-HT₄ agonist, prucalopride, on a functional magnetic resonance imaging faces task in the healthy human brain. *Front Psychiatry*. 2022;13:859123. DOI: 10.3389/fpsy.2022.859123
11. Conde K., Fang S., Xu Y. Unraveling the serotonin saga: From discovery to weight regulation and beyond — a comprehensive scientific review. *Cell Biosci*. 2023;13(1):143. DOI: 10.1186/s13578-023-01091-7
12. Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M., Porcari S., Rinnella E., Kaitsas F., et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: Key components of the human gut microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. DOI: 10.3390/nu15092211
13. Zhou Y., Chen C., Yu H., Yang Z. Fecal microbiota changes in patients with postpartum depressive disorder. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:567268. DOI: 10.3389/fcimb.2020.567268
14. Liu D., Xie L.-S., Lian S., Li K., Yang Y., Wang W.-Z., et al. Anaerostipes hadrus, a butyrate-producing bacterium capable of metabolizing 5-fluorouracil. *mSphere*. 2024;9(4):e0081623. DOI: 10.1128/msphere.00816-23
15. Dezfouli M.A., Rashidi S.K., Yazdanfar N., Khalili H., Goudarzi M., Saadi A., et al. The emerging roles of neuroactive components produced by gut microbiota. *Mol Biol Rep*. 2024;52(1):1. DOI: 10.1007/s11033-024-10097-4
16. Endo A., Tanno H., Kadowaki R., Fujii T., Tochio T. Extracellular fructooligosaccharide degradation in *Anaerostipes hadrus* for co-metabolism with non-fructooligosaccharide utilizers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;613:81–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.04.134
17. Schoemaker M.H., Hageman J.H.J., Ten Haaf D., Hartog A., Scholtens P.A.M.J., Boekhorst J., et al. Prebiotic galacto-oligosaccharides impact stool frequency and fecal microbiota in self-reported constipated adults: A randomized clinical trial. *Nutrients*. 2022;14(2):309. DOI: 10.3390/nu14020309
18. Zhuang M., Shang W., Ma Q., Strappe P., Zhou Z. Abundance of probiotics and butyrate-production microbiome manages constipation via short-chain fatty acids production and hormones secretion. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(23):e1801187. DOI: 10.1002/mnfr.201801187
19. Yu H., Wan X., Yang M., Xie J., Xu K., Wang J., et al. A large-scale causal analysis of gut microbiota and delirium: A Mendelian randomization study. *J Affect Disord*. 2023;329:64–71. DOI: 10.1016/j.jad.2023.02.078
20. Abdelsalam N.A., Hegazy S.M., Aziz R.K. The curious case of *Prevotella copri*. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2249152. DOI: 10.1080/19490976.2023.2249152
21. Zheng S., Zhu Y., Wu W., Zhang Q., Wang Y., Wang Z., et al. A correlation study of intestinal microflora and first-episode depression in Chinese patients and healthy volunteers. *Brain Behav*. 2021;11(8):e02036. DOI: 10.1002/brb3.2036
22. Ouabbou S., Jian C., Ávila-Aguirre A., Raventós H., Salonen A. Description of the fecal microbiota of siblings from Costa Rica with and without affective and psychotic disorders. *J Affect Disord Reports*. 2021;4:100081. DOI: 10.1016/j.jadr.2021.100081

Сведения об авторах

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, младший научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, руководитель Референс-центра по предупреждению распространения биологических угроз (опасностей), связанных с нарушением нормальной микробиоты человека, приводящим к возникновению и распространению связанных с этим заболеваний, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Кудрявцева Анна Викторовна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований, заместитель директора по научной работе, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук. Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru; 119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: margmorozova@gmail.com; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Information about the authors

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Junior Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Leading researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, Head of the Reference Center for Countering Biological Threats (Hazards) Associated with Human Microbiota Dysbiosis Leading to the Emergence and Spread of Associated Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Anna V. Kudryavtseva — Dr. Sci. (Biol.), Head of Postgenomic Research Laboratory, Deputy Director for Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences. Contact information: risamoeba@rambler.ru; 119991, Moscow, Vavilova str., 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre. Contact information: margmorozova@gmail.com; 115522, Moscow, Kashirskoye ave., 34. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Алексеев Андрей Андреевич — кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии, Институт психологии им. Л.С. Выготского, ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет».

Контактная информация: alekseev.a.a@list.ru;

125047, г. Москва, ул. Чайнова, 15, корп. 7.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Казей Василий Игоревич — кандидат биологических наук, советник генерального директора лабораторного центра, ООО «Экзактэ Лабс».

Контактная информация: vasily.kazey@exactelabs.com;

117246, г. Москва, Научный пр., 20, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.

Контактная информация: gskrasnov@mail.ru;

119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Сигидаев Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, директор Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); доцент кафедры клинических дисциплин, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sigidaev_a_s@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, Малая Пироговская ул., 20.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-6523>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, директор Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Andrey A. Alekseev — Cand. Sci. (Psychol.), Senior Lecturer at the Department of Neuro- and Pathopsychology, Faculty of Psychology, L.S. Vygotsky Institute for Psychology of Russian State University for the Humanities.

Contact information: alekseev.a.a@list.ru;

125047, Moscow, Chayanova str., 15, build. 7.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Vasily I. Kazey — Cand. Sci. (Med.), Advisor to the General Director, Laboratory Center “Exacte Labs”.

Contact information: vasily.kazey@exactelabs.com;

117246, Moscow, Nauchny drive, 20, build. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

George S. Krasnov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: gskrasnov@mail.ru;

119991, Moscow, Vavilova str., 32.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Leading Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Alexey S. Sigidaev — Cand. Sci. (Med.), Director of Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Ministry of Health, Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor, Department of Clinical Disciplines, Tyumen State Medical University.

Contact information: sigidaev_a_s@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya str., 20.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-6523>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С.

Статистическая обработка: Ульянин А.И., Кудрявцева А.В., Алексеев А.А., Краснов Г.С., Масленников Р.В.

Написание текста: Ульянин А.И.

Редактирование: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Ульянин А.И.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S.

Statistical processing: Ulyanin A.I., Kudryavtseva A.V., Alekseev A.A., Krasnov G.S., Maslennikov R.V.

Writing of the text: Ulyanin A.I., Ivashkin V.T.

Editing: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Ulyanin A.I.

Поступила: 21.10.2025 Принята: 22.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026
Submitted: 21.10.2025 Accepted: 22.12.2025 Published: 26.02.2026



Impact of Prucalopride and Multi-Strain Probiotic on Symptoms, Gut Microbiota Composition, Psychoemotional Status, Cognitive Function, and Quality of Life in Female Patients with Functional Constipation

Anatoly I. Ulyanin^{1*}, Elena A. Poluektova¹, Anna V. Kudryavtseva²,
Margarita A. Morozova³, Oleg S. Shifrin¹, Andrey A. Alekseev⁴, Vasily I. Kazey⁵,
George S. Krasnov², Roman V. Maslennikov¹, Alexey S. Sigidaev^{1,6}, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³ Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

⁴ L.S. Vygotsky Institute for Psychology of Russian State University for the Humanities, Moscow, Russian Federation

⁵ Laboratory center "Exacte Labs", Moscow, Russian Federation

⁶ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

Aim: to investigate the interrelationships between the severity of clinical symptoms, features of tryptophan metabolism, gut microbiota composition, quality of life, psychoemotional and cognitive status in female patients with functional constipation (FC), and to assess the ability of prucalopride as monotherapy and in combination with a multi-strain probiotic to influence these parameters.

Materials and methods. The study included 70 female patients with FC, who were randomized into two equal groups: patients of Group FC-P received prucalopride at a dose of 2 mg daily for 8 weeks, and patients of Group FC-PP received prucalopride at a similar dose together with a multi-strain probiotic (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, not less than 1×10^9 CFU of each strain per capsule), 1 capsule 3 times a day for 8 weeks. At baseline, as well as after 2, 4, and 8 weeks, the groups were assessed for the number of defecations per week, stool form (Bristol Stool Scale, BSS), severity of abdominal bloating and abdominal pain against the background of bloating (Visual Analog Scale, VAS), as well as the presence of the need for additional straining, sensation of incomplete and difficult defecation. Before and after treatment, all subjects were assessed for levels of interleukin-1 β , cortisol, brain-derived neurotrophic factor, tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, serum and platelet serotonin, psychoemotional status (Spielberger — Hanin test, STAI), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ), cognitive status (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS), quality of life (SF-36), and gut microbiota composition in stool samples (16S rRNA sequencing).

Results. The study was completed by 34 patients in Group FC-P and 30 patients in Group FC-PP. Abdominal bloating directly correlated with the severity of somatization ($r = 0.25$; $p < 0.005$) and inversely — with cortisol levels ($r = -0.29$; $p < 0.05$). The severity of abdominal pain directly correlated with the levels of state and trait anxiety (STAI), distress, anxiety, and somatization (4DSQ) ($r = 0.32$, $p < 0.05$; $r = 0.28$, $p < 0.05$; $r = 0.31$, $p < 0.05$; $r = 0.26$, $p < 0.05$; $r = 0.35$, $p < 0.005$, respectively) and inversely — with the indicators of vitality, emotional role functioning, and mental health (SF-36) ($r = -0.28$, $p < 0.05$; $r = -0.32$, $p < 0.01$; $r = -0.30$, $p < 0.05$, respectively). Stool form type inversely correlated with the level of kynurenine ($r = -0.27$; $p < 0.05$) and kynurenic acid ($r = -0.26$; $p < 0.05$). The sensation of incomplete evacuation correlated with the severity of depression according to HDRS ($r = 0.27$, $p < 0.05$) and state anxiety ($r = 0.25$; $p < 0.05$), while the sensation of difficult evacuation directly correlated with the level of interleukin-1 β ($r = 0.25$; $p < 0.05$) and distress ($r = 0.27$; $p < 0.05$) and inversely with the ratio of plasma serotonin to kynurenine ($r = -0.27$; $p < 0.05$). The number of defecations per week and the presence of the need for additional straining did not show statistically significant correlations with any of the variables. The age of the subjects, duration of the disease, and cognitive indicators did not demonstrate a reliable correlation with the severity of FC symptoms. When assessing the gut microbiota composition, various correlations with FC symptoms were identified, the most significant of which was a direct correlation between the level of bacteria from the *Ruminococcaceae* family and the severity of abdominal bloating ($r = 0.39$; $p < 0.05$). After randomization, the formed groups did not differ significantly in the assessed clinical, laboratory, and psychometric parameters, quality of life, age, and disease duration ($p > 0.05$). During treatment, both groups showed significant improvement in all clinical parameters; however, Group FC-P showed

a more pronounced reduction in abdominal pain ($p < 0.005$) and sensation of incomplete evacuation ($p < 0.05$). Only in Group FC-P was a significant improvement in cognitive function observed, with the total score and the results of the BACS subtests “Semantic and Phonemic Verbal Fluency”, “Digit Sequencing”, and “Tower of London” being significantly higher than in Group FC-PP ($p < 0.0001$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, and $p < 0.0001$, respectively). Quality of life, on the contrary, was significantly higher in Group FC-PP due to the indicators “Vitality” ($p < 0.05$), “Emotional Role Functioning” ($p < 0.001$), and “Mental Health” ($p < 0.05$). A key difference in gut microbiota composition between the groups at the end of treatment was a change in the abundance of representatives of the order *Lactobacillales*, specifically the family *Streptococcaceae*, which increased in Group FC-P and decreased in Group FC-PP ($p < 0.05$). In Group FC-PP, the number of representatives of the *Ruminococcaceae* family ($p < 0.05$) and other bacteria capable of synthesizing short-chain fatty acids also increased significantly. No adverse events during therapy were reported in either group throughout the entire observation period.

Conclusion. Disruption of the components of the “microbiota — gut — brain” axis in FC is closely associated with the symptoms of the disease. The efficacy of prucalopride as monotherapy and in combination with a multi-strain probiotic regarding the symptoms of FC develops through influence on components of the “microbiota — gut — brain” axis not directly related to the pathogenesis of FC, while these approaches have divergent effects on cognitive function, quality of life, and the abundance of individual representatives of the phylum *Firmicutes* (*Bacillota*).

Keywords: prucalopride, probiotic, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, gut microbiota, microbiome, constipation, depression, anxiety, quality of life, cognitive function, somatization, tryptophan, serotonin, kynurenine, interleukin, kynurenine, cortisol, drug metabolism

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

Funding: microbiota sequencing was performed with funding from the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation, research topic No. 123021000156-7.

Для цитирования: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S., Ivashkin V.T. Impact of Prucalopride and Multi-Strain Probiotic on Symptoms, Gut Microbiota Composition, Psychoemotional Status, Cognitive Function, and Quality of Life in Female Patients with Functional Constipation. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):27–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-27-46>

Влияние прукалоприда и мультиштаммового пробиотика на клиническую картину, состав кишечной микробиоты, психоэмоциональный статус, когнитивную функцию и качество жизни у пациенток с функциональным запором

А.И. Ульянин^{1*}, Е.А. Полуэктова¹, А.В. Кудрявцева², М.А. Морозова³, О.С. Шифрин¹, А.А. Алексеев⁴, В.И. Казей⁵, Г.С. Краснов², Р.В. Маслеников¹, А.С. Сигидаев^{1,6}, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

⁴ Институт психологии им. Л.С. Выготского, ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет», Москва, Российская Федерация

⁵ ООО «Экзакт Лабс», Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация

Цель: изучить у пациенток с функциональным запором (ФЗ) взаимосвязь между выраженностью клинических симптомов, особенностями метаболизма триптофана, составом кишечной микробиоты, качеством жизни, состоянием психоэмоциональной и когнитивной сфер, а также оценить способность прукалоприда в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с мультиштаммовым пробиотиком оказывать влияние на данные показатели.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациенток с ФЗ, которые были рандомизированы в две равные группы: пациентки группы ФЗ-П получали прукалоприд в дозе 2 мг ежедневно на протяжении 8 недель, а пациентки группы ФЗ-ПП — прукалоприд в аналогичной дозе вместе с мультиштаммовым пробиотиком (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* не менее 1×10^9 КОЕ каждого штамма в капсуле) по 1 капсуле 3 раза в день в течение 8 недель. На этапе включения, а также через 2, 4 и 8 недель у групп оценивались кратность дефекации в неделю, форма стула (с применением Бристольской шкалы формы кала), выраженность вздутия живота и боли в животе на фоне вздутия (использовалась визуальная аналоговая шкала), а также наличие необходимости в дополнительном натуживании, ощущения неполной и затрудненной дефекации. До и после лечения всем участницам исследования проводилась оценка уровней интерлейкина-1 β , кортизола, мозгового нейротрофического фактора, триптофана, кинуренина, кинуреновой кислоты, сывороточного и тромбоцитарного серотонина. Для оценки состояния психоэмоциональной сферы применялись тест Спилбергега — Ханина (State-Trait

Anxiety Inventory, STAI), шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS), четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire, 4DSQ), шкала для краткой оценки когнитивного статуса (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS), опросник для оценки качества жизни (SF-36). Состав кишечной микробиоты в образцах кала определялся с помощью секвенирования 16S rPHK.

Результаты. Исследование завершили 34 пациентки в группе ФЗ-П и 30 пациенток в группе ФЗ-ПП. Вздутие живота прямо коррелировало с выраженностью соматизации ($r = 0,25$; $p < 0,005$) и обратно — с уровнем кортизола ($r = -0,29$; $p < 0,05$). Выраженность боли в животе прямо коррелировала с уровнем ситуативной и личностной тревожности (STAI), дистресса, тревоги и соматизации (4DSQ) ($r = 0,32$, $p < 0,05$; $r = 0,28$, $p < 0,05$; $r = 0,31$, $p < 0,05$; $r = 0,26$, $p < 0,05$; $r = 0,35$, $p < 0,005$ соответственно), и обратно — с показателями жизнеспособности, эмоционального состояния и психического здоровья ($r = -0,28$, $p < 0,05$; $r = -0,32$, $p < 0,01$; $r = -0,30$, $p < 0,05$ соответственно). Тип формы стула обратно коррелировал с уровнем кинуренина ($r = -0,27$; $p < 0,05$) и кинуреновой кислоты ($r = -0,26$; $p < 0,05$). Наличие ощущения неполного опорожнения коррелировало с выраженностью депрессии по опроснику HDRS ($r = 0,27$; $p < 0,05$) и ситуативной тревожности ($r = 0,25$; $p < 0,05$). Ощущение затрудненной эвакуации прямо коррелировало с уровнем интерлейкина-1 β ($r = 0,25$; $p < 0,05$) и дистресса ($r = 0,27$, $p < 0,05$) и обратно — с соотношением плазмочитарного серотонина к кинуренину ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Показатели кратности дефекации в неделю и наличия необходимости в дополнительном натуживании статистически значимо не коррелировали ни с одной из переменных. Возраст участниц исследования, длительность заболевания и когнитивные показатели не продемонстрировали достоверной корреляции с выраженностью симптомов ФЗ. При оценке состава кишечной микробиоты выявлены различные корреляции с симптомами ФЗ, наиболее значимой из которых являлась прямая корреляция уровня бактерий семейства *Ruminococcaceae* с выраженностью вздутия живота ($r = 0,39$; $p < 0,05$). После рандомизации образованные группы достоверно не различались по оцениваемым клиническим, лабораторным и психометрическим показателям, качеству жизни, возрасту и длительности заболевания ($p > 0,05$). На фоне лечения в обеих группах достоверно улучшились все показатели клинической картины, однако в группе ФЗ-П наблюдалось более выраженное уменьшение боли в животе ($p < 0,005$) и ощущения неполного опорожнения ($p < 0,05$). Только в группе ФЗ-П наблюдалось значимое улучшение когнитивной функции, при этом общий балл и результаты тестов опросника BACS «Семантическая и речевая беглость», «Шифровка» и «Башни Лондона» оказались достоверно выше, чем в группе ФЗ-ПП ($p < 0,0001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно). Качество жизни, напротив, оказалось значимо выше в группе ФЗ-ПП за счет показателей «Жизнеспособность» ($p < 0,05$), «Эмоциональное состояние» ($p < 0,001$) и «Психическое здоровье» ($p < 0,05$). Ключевым различием состава кишечной микробиоты между группами в исходе лечения оказалось изменение численности представителей порядка *Lactobacillales* за счет семейства *Streptococcaceae*, которые увеличились в группе ФЗ-П и уменьшились в группе ФЗ-ПП ($p < 0,05$). В группе ФЗ-ПП также значительно увеличилось количество представителей семейства *Ruminococcaceae* ($p < 0,05$), а также других бактерий, обладающих способностью синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты. Нежелательные явления на фоне терапии на протяжении всего периода наблюдения не были отмечены ни в одной группе.

Заключение. Нарушение постоянства компонентов оси «микробиота — кишечник — мозг» при ФЗ тесно сопряжено с клинической картиной заболевания. Эффективность прукалоприда в качестве монотерапии и в комбинации с мультиштаммовым пробиотиком в отношении клинической картины ФЗ развивается за счет влияния на компоненты оси «микробиота — кишечник — мозг», не связанные напрямую с патогенезом ФЗ, при этом данные подходы оказывают разнонаправленное влияние на когнитивную функцию, качество жизни и численность отдельных представителей типа *Firmicutes* (*Bacillota*).

Ключевые слова: прукалоприд, пробиотик, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus*, кишечная микробиота, микробиом, запор, депрессия, тревога, качество жизни, когнитивная функция, соматизация, триптофан, серотонин, кинуренин, интерлейкин, кинуренин, кортизол, метаболизм лекарств

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: секвенирование микробиоты проводилось за счет средств государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема исследования № 123021000156-7).

Для цитирования: Ульянов А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С., Ивашкин В.Т. Влияние прукалоприда и мультиштаммового пробиотика на клиническую картину, состав кишечной микробиоты, психоэмоциональный статус, когнитивную функцию и качество жизни у пациенток с функциональным запором. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):27–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-27-46>

Introduction

About half of patients with functional constipation (FC) are dissatisfied with the results of treatment with laxatives (stimulant laxatives and fibers) due to achieving only a symptomatic effect and the

development of adverse events (primarily abdominal bloating and pain) during their use [1]. Data suggest that anxiety and depressive disorders, common in this group of patients, worsen their quality of life

and well-being, which presumably complicates the effectiveness of FC treatment [2].

Previously, we demonstrated that female patients with FC have a disruption in the homeostasis of the “microbiota – gut – brain” axis [3]. According to the obtained data, FC is associated with an altered gut microbiota composition due to a decreased proportion of short-chain fatty acid and secondary bile acid producers, elevated levels of cortisol and the pro-inflammatory cytokine interleukin-1 β (IL-1 β), and tryptophan metabolism predominantly proceeds via the kynurenine pathway rather than the serotonin pathway. These changes are accompanied not only by the development of depression and somatization but also by a decrease in cognitive function and health-related quality of life.

The relationship between the clinical symptoms of FC and the aforementioned disturbances in the components of the “microbiota – gut – brain” axis remains poorly understood. Little is also known about the ability of laxatives to influence the components of this axis.

In this regard, **the aim of this study** was formulated: to investigate the relationship between the severity of clinical symptoms of FC, features of tryptophan metabolism, gut microbiota composition, quality of life, psychoemotional and cognitive status, and to assess the ability of the laxative drug prucalopride as monotherapy and in combination therapy with a multi-strain probiotic to influence these parameters in female patients with FC.

Materials and methods

Patients and intervention

The study was conducted at the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propadeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology at the Sechenov University. It involved 70 women aged 18 to 65 years with an established diagnosis of FC based on compliance with the Rome IV Criteria [1] and based on the results of laboratory and instrumental examination, according to the Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Constipation” [4].

Exclusion criteria were: intake of any antibiotics and probiotics within 4 weeks prior to inclusion in the study; history of oncological diseases; history of colorectal cancer in first-degree relatives; history of gastrointestinal surgeries; presence of psychiatric disorders; presence of renal failure (creatinine clearance < 50 mL/min); presence of hepatic failure, confirmed by clinical and laboratory data. Criteria for exclusion from the study were patient refusal to participate at any visit or at the screening stage; intake of other

laxatives, antibiotics, probiotics, and psychotropic drugs during the study period. All patients signed informed consent to participate in the study. The work was approved by the local Ethics Committee of Sechenov University (N 12-21 dated 07.07.2021).

The patients included in the study were randomly divided into two groups: patients in Group FC-P ($n = 35$) received prucalopride (Vegaprat[®], OOO Mirfarm, Russian Federation, marketing authorization LP-003311) at a dose of 2 mg daily for 8 weeks, and patients in Group FC-PP ($n = 35$) received prucalopride at a similar dose in combination with a probiotic containing *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, and *Lactobacillus rhamnosus*, not less than 1×10^9 CFU of each strain per capsule (Florasana[®]-D, AO Valenta Pharm, Russian Federation, marketing authorization RU.77.99.11.003.E.000392.02.19), 1 capsule 3 times per day for 8 weeks.

Assessment of clinical symptoms

At the inclusion stage (Visit 1), as well as after 2 weeks (Visit 2), 4 weeks (Visit 3), and 8 weeks (Visit 4) from the start of treatment, the subgroups were assessed for the number of defecations per week, stool type (according to the Bristol Stool Scale, BSS), severity of abdominal bloating and abdominal pain against the background of bloating (according to the Visual Analog Scale, VAS), as well as the presence of the need for additional straining, sensation of incomplete and difficult defecation.

Analysis of laboratory parameters

All included patients underwent analysis of blood levels of tryptophan, kynurenine, kynurenic acid, serum and platelet serotonin, interleukin-1 β , cortisol, and brain-derived neurotrophic factor before and after the intervention (Visits 1 and 4).

Quantitative determination of IL-1 β and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels was performed by sandwich ELISA in blood serum using kits ELISA kit HEA563Hu and SEA011Hu (Cloud-Clone Corp., USA). Analysis of tryptophan, serotonin, and kynurenic acid levels was performed by competitive ELISA in blood serum using kits CED720Ge, CEA808Ge, CED718Ge (Cloud-Clone Corp., USA), respectively. Determination of kynurenine was performed similarly using kit E01K0010 (BlueGene Biotech, China). Analysis of platelet serotonin levels was performed by competitive ELISA in the supernatant of platelet-rich plasma using kit E01H0106 (BlueGene Biotech, China). To obtain the supernatant, blood was subjected to sequential centrifugation at 1000 g in the temperature range from +2 to +8 °C for 15 minutes to obtain platelet-rich plasma followed

by precipitation of the platelet pellet. The obtained supernatants were frozen and stored at -80°C until further use. The platelet pellet was reconstituted by adding 0.5 mL of 0.9% NaCl solution. Blood cortisol levels were assessed in blood serum by electrochemiluminescence analysis using kit 11-CRLHU-E01 Cortisol ELISA (Cloud-Clone Corp., USA) on a Cobas E601 apparatus (Switzerland).

Blood sampling from subjects was performed in the morning from 8:00 to 9:00 on an empty stomach. Patients were recommended to refrain from consuming tryptophan-rich foods (e.g., milk, chocolate, cheese) for 1 day before sample collection, and to refrain from excessive physical activity and emotional stress on Visits 1 and 4.

Psychometric testing

All included patients were analyzed for psychometric data at Visits 1 and 4 using the Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS), the Spielberger – Hanin State-Trait Anxiety Inventory (STAI), the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) assessing the severity of distress, depression, anxiety, and somatization, the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) test, and the SF-36 quality of life questionnaire.

16S rRNA sequencing of the gut microbiome

All included patients underwent assessment of gut microbiota composition in stool samples using 16S rRNA sequencing before and after the intervention. Stool samples were collected by patients independently into sterile containers, after which the samples were frozen and stored at -80°C . After thawing, homogenization, and centrifugation of the samples, 400 μL of supernatant was taken for subsequent nucleic acid extraction. Total DNA was isolated using the MagNA Pure LC system. NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, USA) was used for qualitative and quantitative assessment of DNA. Preparation of 16S libraries was performed according to the 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation protocol (Illumina, USA), recommended by the manufacturer for the MiSeq sequencer. PCR amplification of the variable V3 and V4 fragments of rRNA genes was performed using primers CCTACGGGNGGCWGCAG and GACTACHVGGGTATCTAATCC, which provide good coverage for bacteria (over 95 % of species) but practically do not cover archaea, as recommended by Illumina. The amplicon length was about 450 bp. The concentration of the obtained 16S libraries was determined using a Qubit 2.0 fluorometer (Invitrogen, USA) and the QuantiT dsDNA High-Sensitivity Assay Kit, then the purified amplicons were mixed in equimolar proportions. The quality of the library pool was assessed

using an Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, USA) and the Agilent DNA 1000 Kit. Sequencing was performed in paired-end read mode (2×300 nucleotides) on a MiSeq instrument (Illumina) using the MiSeq Reagent Kit v2. Bioinformatic processing of the data included read filtering, read error correction, identification of Ribosomal Sequence Variants (RSVs), merging of the obtained RSVs between forward and reverse reads, removal of chimeric RSVs, taxonomic annotation of RSV sequences using the RDP, Silva (version 132) databases and the DADA2 package. Further data processing was performed using custom scripts for the Python and R environments (using packages such as vegan, fossil, ggplot, etc.).

Statistical processing and data analysis

Statistical processing of the results obtained during the study was performed using the Statistica for Windows 10.0 program (StatSoft Inc., USA). Quantitative data are presented as median and interquartile range. Comparison of quantitative indicators between groups was performed using the Mann – Whitney U test. Correlation dependence was assessed using Spearman's criterion. Point-biserial correlation was used to measure the degree of relationship between one continuous variable and one binary variable. A significance level of $p < 0.05$ was chosen.

Results

General characteristics of patients before treatment

All subjects had no significant changes in the indicators of complete blood count, urinalysis, and basic biochemical markers at the inclusion stage. The study was completed by 64 participants – at the screening stage, 1 patient dropped out from Group FC-P, and 5 subjects dropped out from Group FC-PP. The characteristics of the assessed parameters among all female patients with FC who completed the study before randomization ($n = 64$) are presented in Table 1.

To identify factors influencing the clinical symptoms of FC before the treatment, correlation relationships between FC symptoms and the remaining studied parameters were assessed. The indicators of the number of defecations per week and the presence of the need for additional straining did not show statistically significant correlations with any of the variables. For cognitive indicators (BACS), no reliable correlations with clinical symptoms were found either. The age of the subjects and the duration of the disease also did not demonstrate a reliable correlation with

Table 1. Characteristics of the assessed parameters among all patients before randomization and treatment

Age, years	44 [33; 53]
Duration of illness, years	9 [5; 15]
Number of bowel movements per week	2 [2; 3]
Severity of abdominal distension (VAS)	5 [3; 7]
Severity of abdominal pain associated with bloating (VAS)	4 [3; 6]
Stool type 1 or 2 according to Bristol Stool Scale	Yes — 58
	No — 6
Feeling of incomplete evacuation	Yes — 52
	No — 12
Need for additional straining	Yes — 49
	No — 15
Feeling of difficulty evacuating	Yes — 47
	No — 17
Cortisol, nmol/L	325,00 [266,00; 403,00]
IL-1 β , pg/mL	10,0 [9,2; 11,2]
Tryptophan, μ g/mL	3,8 [3,6; 4,0]
BDNF, μ g/mL	1007 [880; 1264]
Kynurenin, μ g/mL	0,65 [0,54; 0,82]
Kynurenic acid, ng/mL	26,0 [22,1; 30,5]
Plasma serotonin, ng/mL	108 [85; 134]
Platelet serotonin, ng/mL	84,1 [74,6; 93,2]
Plasma serotonin/kynurenine	1,49 [0,92; 2,15]
Depression (HDRS), scores	8 [6; 9]
State anxiety (STAI)	47 [42; 49]
Trait anxiety (STAI)	49 [46; 51]
4DSQ — Distress	7 [5; 9]
4DSQ — Depression	0 [0; 1]
4DSQ — Anxiety	2 [1; 3]
4DSQ — Somatization	9 [7; 12]
BACS — Verbal memory	51 [46; 56]
BACS — Digit sequencing	48 [42; 52]
BACS — Token motor test	54 [49; 57]
BACS — Semantic and verbal fluency	53 [47; 58]
BACS — Symbol coding	49 [43; 51]
BACS — Tower of London	51 [47; 53]
BACS — Total Score	50 [45; 54]
SF-36 Physical functioning	90,00 [83; 95]
SF-36 Role of physical function	65 [45; 85]
SF-36 Bodily pain	60 [50; 70]
SF-36 General health	60 [50; 70]
SF-36 Vitality	55 [45; 65]
SF-36 Social activity	75 [70; 86]
SF-36 Emotional state	67 [33; 89]
SF-36 Mental health	65 [56; 72]

Note: VAS — visual analog scale; BDNF — brain-derived neurotrophic factor; HDRS — Hamilton Rating Scale for Depression; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) — Spielberger — Hanin test; 4DSQ — Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire for assessing distress, depression, anxiety and somatization; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) — a scale for a brief assessment of cognitive status; SF-36 — a questionnaire for assessing the quality of life.

Table 2. Correlation of assessed clinical parameters with laboratory biomarkers, indicators of emotional-cognitive status and quality of life in patients with functional constipation before treatment

Parameter	Bloating (VAS)	Abdominal pain (VAS)	Stool type (BSS)	Feeling of incomplete emptying	Feeling of difficult evacuation
Cortisol, nmol/L	$r = -0.29$; $p < 0.05$	NS		NS	NS
Kynurenine, $\mu\text{g/mL}$	NS	NS	$r = -0.27$; $p < 0.05$	NS	NS
Kynurenic acid, ng/mL	NS	NS	$r = -0.26$; $p < 0.05$	NS	NS
IL-1 β , pg/mL	NS	NS	NS	NS	$r = 0.25$; $p < 0.05$
Plasma serotonin/kynurenine	NS	NS	NS	NS	$r = -0.27$; $p < 0.05$
Depression (HDRS)	NS	NS	NS	$r = 0.27$; $p < 0.05$	NS
State anxiety (STAI)	NS	$r = 0.32$; $p < 0.05$	NS	$r = 0.25$; $p < 0.05$	NS
Trait anxiety (STAI)	NS	$r = 0.28$; $p < 0.05$	NS	NS	NS
Distress (4DSQ)	NS	$r = 0.31$; $p < 0.05$	NS	NS	$r = 0.27$; $p < 0.05$
Anxiety (4DSQ)	NS	$r = 0.26$; $p < 0.05$	NS	NS	NS
Somatization (4DSQ)	$r = 0.25$; $p < 0.005$	$r = 0.35$; $p < 0.005$	NS	NS	NS
Vitality (SF-36)	NS	$r = -0.28$; $p < 0.05$	NS	NS	NS
Emotional state (SF-36)	NS	$r = -0.32$; $p < 0.01$	NS	$r = -0.27$; $p < 0.05$	NS
Mental health (SF-36)	NS	$r = -0.30$; $p < 0.05$	NS	$r = -0.25$; $p < 0.05$	NS

Note: VAS – visual analog scale; HDRS – Hamilton Rating Scale for Depression; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – Spielberger – Hanin test; 4DSQ – Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire for assessing distress, depression, anxiety and somatization; SF-36 – a questionnaire for assessing the quality of life; BSS – Bristol Stool Scale; NS – non-significant relationship ($p > 0.05$).

the severity of FC symptoms. The identified statistically significant relationships are presented in Table 2.

When assessing the gut microbiota composition, bacteria of the following taxa were excluded from statistical analysis: *Caulobacterales*, *Caulobacteraceae*, *Marinilabiliaceae*, *Bacillaceae*, *Megamonas*, *Erysipelotrichaceae* UCG-006, *Alcaligenes*, *Brevundimonas*, *Alloscardovia*, *Daegui*, *Rikenella*, *Negativibacillus massiliensis*, *Lactococcus raffinolactis*, *Alloscardovia omnicoles*, *Coprobacter fastidiosus*. These microorganisms were found only in individual subjects (in quantities <0.3 % of all reads). Statistically significant relationships between gut microbiota composition and severity of FC symptoms are presented in Table 3.

Comparison of treatment efficacy

between groups

After randomization of patients between the formed groups ($n = 34$ in Group FC-P, $n = 30$ in Group FC-PP), there were no significant differences in age (37.5 [32.25; 43.0] and 39.0 [36.0; 44.5] years, $p = 0.24$) and disease duration (14.5 [7.5; 20.0] and 15.5 [11.5; 20.0] years, $p = 0.411$).

At the first visit, the groups did not differ significantly from each other in clinical characteristics, results of psychoemotional status assessment, cognitive function and quality of life, blood biomarker levels ($p > 0.05$). Microorganisms of the class *Negativicutes*, orders *Selenomonadales* and *Xanthomonadales*, families *Clostridiales vadinBB60 group* and *Xanthomonadaceae*, genera *Stenotrophomonas*, *Caproiciproducens*, *Lachnospiraceae* FE2018 group, *Peptococcus*, *Hydrogenoanaerobacterium*,

Table 3. Correlation of the assessed parameters of the clinical picture with the composition of the intestinal microbiota in patients with functional constipation before treatment

Taxon	Clinical indicator						
	Number of bowel movements per week	Abdominal bloating	Abdominal pain	Stool type (BSS)	Feeling of incomplete evacuation	Need for additional straining	Feeling of difficulty evacuating
Phylum							
<i>Firmicutes</i>	NS	NS	$r = 0.38$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS
<i>Bacteroidetes</i>	NS	NS		NS	NS	NS	$r = -0.40$ $p < 0.05$
Class							
<i>Clostridia</i>	NS	NS	$r = 0.39$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS
<i>Bacteroidia</i>	NS	NS	NS	NS	$r = -0.38$ $p < 0.05$	NS	$r = -0.40$ $p < 0.05$
Order							
<i>Clostridiales</i>	NS	NS	$r = 0.38$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS
<i>Bacteroidales</i>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	$r = -0.40$ $p < 0.05$
<i>Desulfovibrionales</i>	NS	NS	NS	$r = 0.36$ $p < 0.05$	NS	NS	NS
Family							
<i>Bacteroidaceae</i>	NS	NS	NS	$r = 0.34$ $p < 0.05$	NS	NS	NS
<i>Christensenellaceae</i>	$r = -0.35$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Coriobacteriaceae</i>	NS	$r = -0.35$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Desulfovibrionaceae</i>	NS	NS	NS	$r = 0.37$ $p < 0.05$	NS	NS	NS
<i>Lachnospiraceae</i>	NS	$r = -0.50$ $p < 0.005$	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Rikenellaceae</i>	$r = -0.45$ $p < 0.01$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Ruminococcaceae</i>	NS	$r = 0.39$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS	NS
Genus							
<i>Anaerostipes</i>	NS	NS	$r = 0.35$ $p < 0.05$	NS	$r = 0.48$ $p < 0.01$	$r = 0.37$ $p < 0.05$	$r = 0.49$ $p < 0.01$
<i>Blautia</i>	NS	$r = -0.46$ $p < 0.01$	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Collinsella</i>	NS	$r = -0.35$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 group	NS	$r = -0.40$ $p < 0.02$	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Christensenellaceae</i> R-7 group	$r = -0.36$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Fusicatenibacter</i>	$r = 0.40$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Mitsuokella</i>	NS	NS	NS	NS	$r = -0.44$ $p < 0.01$	NS	NS

End of Table 3. Correlation of the assessed parameters of the clinical picture with the composition of the intestinal microbiota in patients with functional constipation before treatment

Taxon	Clinical indicator						
	Number of bowel movements per week	Abdominal bloating	Abdominal pain	Stool type (BSS)	Feeling of incomplete evacuation	Need for additional straining	Feeling of difficulty evacuating
<i>Ruminococcus 2</i>	NS	NS	NS	NS	$r = 0.35$ $p < 0.05$	NS	NS
<i>Bacteroides</i>	NS	NS	NS	$r = 0.34$ $p < 0.05$	NS	NS	NS
<i>Dorea</i>	NS	NS	NS	$r = -0.36$ $p < 0.05$	NS	NS	NS
<i>Lachnoclostridium</i>	NS	NS	NS	$r = 0.50$ $p < 0.005$	NS	NS	NS
Species							
<i>Bacteroides uniformis</i>	NS	$r = -0.36$ $p < 0.05$	NS	$r = 0.44$ $p < 0.01$	NS	NS	NS
<i>Collinsella aerofaciens</i>	NS	$r = -0.36$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Fusicatenibacter saccharivorans</i>	$r = 0.39$ $p < 0.05$	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<i>Anaerostipes hadrus</i>	NS	NS	NS	NS	$r = 0.46$ $p < 0.01$	$r = 0.36$ $p < 0.05$	$r = 0.46$ $p < 0.01$
<i>Bacteroides vulgatus</i>	NS	NS	NS	$r = 0.37$ $p < 0.05$	NS	NS	NS

Note: BSS — Bristol Stool Scale; NS — non-significant relationship ($p > 0.05$).

species *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Parasutterella excrementihominis* and *Stenotrophomonas maltophilia* significantly differed between the subgroups after randomization and were excluded from the statistical analysis. No adverse events during therapy were reported throughout the entire observation period.

At the end of treatment, a significant improvement in all clinical FC indicators was noted in both groups. The severity of abdominal pain and the proportion of patients experiencing incomplete evacuation were lower in Group FC-P. The number of patients without the sensation of incomplete evacuation at Visit 2 was significantly higher in Group FC-PP ($p < 0.05$), at Visit 3 it was the same in both groups ($p = 1.000$), and at Visit 4 it was higher in Group FC-P ($p = 0.021$). In Group FC-P, the severity of abdominal pain was significantly lower than in Group FC-PP at Visits 3 ($p = 0.001$) and 4 ($p < 0.005$). No significant differences in other symptoms between

the groups were found at any of the intermediate visits. Summary data on the dynamics of clinical indicators are presented in Table 4.

At the end of therapy, the levels of cortisol and plasma serotonin changed in opposite directions in the groups: a decrease in these indicators was observed in Group FC-P, and an increase — in Group FC-PP. A significant decrease in BDNF level was found in Group FC-P, as well as in the levels of tryptophan and kynurenic acid in Group FC-PP. At the end of treatment, significant differences between the groups were observed only in the levels of tryptophan and platelet serotonin (Table 5).

During therapy, both groups showed a significant reduction in the severity of depression (HDRS), trait and state anxiety (STAI). In Group FC-P, all indicators of the 4DSQ questionnaire improved, while in Group FC-PP, only the “Distress” and “Somatization” indicators improved. Significant intergroup differences at the end of treatment were observed

Table 4. Dynamics of clinical parameters during therapy with prucalopride and prucalopride with a probiotic in women with functional constipation

Parameter	Before treatment (Visit 1)			After treatment (Visit 4)		
	FC-P (n = 34)	FC-PP (n = 30)	Differences between groups, <i>p</i>	FC-P (n = 34)	FC-PP (n = 30)	Differences between groups, <i>p</i>
Number of bowel movements per week	2 [2; 2]	2 [1,25; 2]	0,604	6 [5,25; 7]	5 [4; 7]	0,056
Severity of abdominal distension (VAS)	5 [5; 6]	5,5 [5; 7]	0,271	2 [0,25; 4]	2 [1; 3]	0,594
Severity of abdominal pain with bloating (VAS)	4 [3; 5]	4 [3,25; 5]	0,862	0 [0; 1,75]	2 [1; 3]	< 0,005
Types 1 or 2 of stool (BSS)	Yes – 32	Yes – 30	0,494	Yes – 2	Yes – 6	0,133
	No – 2	No – 0		No – 32	No – 24	
Feeling of incomplete emptying	Yes – 30	Yes – 29	0,360	Yes – 1	Yes – 7	< 0,05
	No – 4	No – 1		No – 33	No – 23	
Need for additional straining	Yes – 33	Yes – 29	1	Yes – 13	Yes – 8	0,426
	No – 1	No – 1		No – 21	No – 22	
Feeling of difficulty in evacuating intestinal contents	Yes – 29	Yes – 29	0,202	Yes – 9	Yes – 3	0,117
	No – 5	No – 1		No – 25	No – 27	

Note: FC-P – a group of patients with functional constipation who received prucalopride therapy; FC-PP – a group of patients with functional constipation who received prucalopride and probiotic therapy; VAS – visual analogue scale; BSS – Bristol Stool Scale.

Table 5. Dynamics of blood biomarkers during therapy with prucalopride and prucalopride with a probiotic

Biomarker	Group FC-P			Group FC-PP			Group comparison, <i>p</i>	
	before treatment	after treatment	<i>p</i>	before treatment	after treatment	<i>p</i>	before treatment	after treatment
Cortisol, nmol/L	339 [275,5; 390,25]	312,5 [253,75; 368,75]	<0,05	312,5 [229,75; 408,5]	338 [285; 432]	<0,005	0,468	0,139
IL-1β, pg/mL	9,8 [8,53; 12,52]	10,2 [9,2; 11,2]	0,507	10,3 [9,4; 10,8]	10,15 [9,15; 11,12]	1	0,482	0,745
Tryptophan, μg/mL	3,85 [3,62; 4,1]	3,7 [3,4; 4]	0,398	3,7 [3,6; 3,9]	3,4 [3,3; 3,6]	<0,01	0,098	<0,05
BDNF, μg/mL	1017,85 [835,72; 1452,97]	938,2 [785,5; 1109,1]	<0,005	1007,4 [931; 1091,4]	991,7 [825,75; 1184,33]	0,29	0,57	0,513
Kynurenin, μg/mL	0,63 [0,54; 0,73]	0,63 [0,53; 0,72]	0,406	0,72 [0,56; 0,94]	0,66 [0,56; 1,1]	0,492	0,192	0,262
Kynurenic acid, ng/mL	23,8 [20,9; 31,65]	27,3 [24,3; 28,8]	0,253	26,9 [24,4; 30,1]	25,35 [23,67; 27,7]	<0,005	0,121	0,37
Plasma serotonin, ng/mL	105,85 [74,38; 151,93]	100,7 [67,5; 137]	<0,005	110,2 [95,3; 121,7]	120,5 [106,23; 145,02]	<0,05	0,962	0,113
Platelet serotonin, ng/mL	79,25 [73,58; 89,84]	76,55 [70,77; 82,72]	0,135	88,07 [78,43; 103,76]	89,06 [83,61; 115,3]	0,408	0,109	0,001
Plasma serotonin/kynurenine	0,15 [0,11; 0,22]	0,14 [0,1; 0,24]	0,634	0,14 [0,09; 0,17]	0,15 [0,09; 0,22]	0,007	0,24	0,846

Note: FC-P – a group of patients with functional constipation who received prucalopride therapy; FC-PP – a group of patients with functional constipation who received prucalopride and probiotic therapy; BDNF – brain-derived neurotrophic factor.

Table 6. Dynamics of emotional status, cognitive function, and quality of life indicators during therapy with prucalopride and prucalopride with a probiotic

Characteristics	Group FC-P			Group FC-PP			Group comparison, <i>p</i>	
	before treatment	after treatment	<i>p</i>	before treatment	after treatment	<i>p</i>	before treatment	after treatment
Emotional status								
Depression (HDRS)	7 [6; 8.75]	4 [3; 5]	<0.0001	8 [7; 9]	4 [3; 6.25]	<0.0001	0.178	0.522
Trait anxiety (STAI)	48.5 [44; 51]	43 [41; 46]	<0.0005	50 [47.25; 51]	45 [43; 46.25]	<0.0005	0.162	0.148
State anxiety (STAI)	44.5 [39.25; 48.75]	37 [36; 39]	<0.0005	47 [44.25; 48.75]	41 [39.7; 42]	<0.0001	0.191	<0.05
Distress (4DSQ)	8 [5; 10]	5 [4; 7]	<0.05	7 [6; 8.5]	5 [4; 5.25]	<0.005	0.36	0.141
Depression (4DSQ)	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0.183	1 [0; 1]	0 [0; 0]	<0.001	0.08	<0.005
Anxiety (4DSQ)	2 [0.25; 3]	1 [0; 2]	0.084	2 [1; 3.75]	1 [0; 2]	<0.005	0.69	0.69
Somatization (4DSQ)	9 [7; 10]	7 [5; 8]	<0.005	10 [8; 12.5]	5 [3; 9]	<0.005	0.091	0.094
Cognitive function (BACS)								
Verbal memory	52.5 [46.25; 56]	51.5 [48; 53]	0.701	50.5 [46.5; 55.5]	50 [47; 54]	0.767	0.741	0.566
Digit sequencing	49 [45; 53]	52 [48.25; 55]	<0.005	44 [41; 49.75]	48 [45; 52.25]	0.101	0.054	0.051
Token motor test	54 [50.25; 56]	58.5 [55; 62.75]	<0.0001	53.5 [49; 57.75]	57 [54; 59]	0.102	0.893	0.234
Semantic and verbal fluency	55 [49; 61]	60 [57.25; 62]	<0.0001	50.5 [46.25; 56.75]	50 [44.75; 51.25]	0.083	0.065	<0.0001
Symbol coding	50 [41.25; 52.75]	49 [44.25; 54]	0.09	47.5 [44.25; 49]	46 [44.75; 49]	0.951	0.089	<0.05
“Tower of London”	51 [48.5; 53]	51 [47; 52.75]	0.152	50 [44.5; 53]	47 [45; 50.25]	0.795	0.169	<0.05
Total score	51 [47.25; 56.25]	55.5 [52; 58]	<0.005	47.5 [44; 53]	48.5 [46; 52]	0.575	0.061	<0.0001
Quality of life (SF-36)								
Physical functioning	90 [85; 95]	95 [90; 95]	<0.005	90 [80; 90]	90 [85; 95]	<0.005	0.111	0.203
Role of physical function	60 [45; 75]	75 [50; 100]	<0.05	75 [45; 100]	75 [65; 100]	0.122	0.151	0.591
Bodily pain	55 [45; 70]	70 [60; 80]	0.0005	60 [50; 68.75]	70 [68.75; 78.75]	<0.0001	0.589	0.64
General health	65 [55; 70]	75 [60; 80]	<0.05	65 [50; 65]	70 [60; 76.25]	<0.0001	0.099	0.466
Vitality	55 [50; 65]	65 [60; 75]	0.0001	55 [40; 63.75]	75 [70; 75]	<0.0001	0.609	<0.05
Social activity	80 [75; 88]	90 [85; 100]	0.0001	75 [63; 80]	90 [88; 95]	<0.0001	0.051	0.673
Emotional state	65 [33; 85]	65 [35; 75]	0.21	71 [45; 93.75]	82.5 [80; 100]	0.005	0.126	<0.001
Mental health	65 [60; 72]	72 [65; 76]	<0.001	65 [50.5; 70]	75 [74.25; 80]	<0.0001	0.307	<0.05

Note: FC-P – a group of patients with functional constipation who received prucalopride therapy; FC-PP – a group of patients with functional constipation who received prucalopride and probiotic therapy; HDRS – Hamilton Rating Scale for Depression; STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – Spielberger – Hanin test; 4DSQ – Dutch Four-Dimensional Symptoms Questionnaire for assessing distress, depression, anxiety and somatization; BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) – a scale for a brief assessment of cognitive status; SF-36 – a questionnaire for assessing the quality of life.

in the severity of depression according to the 4DSQ (higher in Group FC-P) and state anxiety according to the STAI scale (higher in Group FC-PP). A significant improvement in the cognitive function tests “Digit Sequencing”, “Token

Motor Test”, “Semantic and Verbal Fluency”, and the total BACS score was observed only in Group FC-P, which at the end of treatment significantly surpassed Group FC-PP in a number of indicators and in the total score. Both groups also showed

Table 7. Significant changes in the composition of microbiota in stool samples of patients with functional constipation during therapy with prucalopride and prucalopride with a probiotic

Taxon	Group FC-P		Group FC-PP		Comparison of groups after treatment, <i>p</i>
	LogFC after/ before treatment	<i>p</i>	LogFC after/ before treatment	<i>p</i>	
<i>Phylum</i>					
<i>Patescibacteria</i>	−0.21	0.356	−0.69	<0.01	1
<i>Lentisphaerae</i>	0.01	0.781	0.10	0.507	<0.05
<i>Proteobacteria</i>	−0.24	1	0.07	0.634	<0.05
<i>Class</i>					
<i>Bacilli</i>	1.31	<0.05	−3.04	<0.005	<0.05
<i>Saccharimonadia</i>	−0.21	0.356	−0.69	<0.01	1
<i>Deltaproteobacteria</i>	−0.30	0.903	−0.13	0.149	0.001
<i>Lentisphaeria</i>	0.01	0.781	0.09	0.507	<0.05
<i>Order</i>					
<i>Lactobacillales</i>	1.32	<0.05	−3.07	<0.001	<0.05
<i>Saccharimonadales</i>	−0.21	0.356	−0.69	<0.01	1
<i>Pseudomonadales</i>	−0.30	0.157	−0.66	<0.01	0.849
<i>Family</i>					
<i>Desulfovibrionaceae</i>	−0.29	0.946	−0.12	0.906	<0.005
<i>Veillonellaceae</i>	−0.33	0.775	0.10	0.91	<0.05
<i>Victivallaceae</i>	−0.03	0.945	−0.89	0.507	<0.05
<i>Barnesiellaceae</i>	−0.07	0.583	−0.17	0.157	<0.05
<i>Puniceicoccaceae</i>	0.01	0.614	0.51	0.217	<0.05
<i>Streptococcaceae</i>	1.26	<0.05	−3.21	<0.001	<0.05
<i>Ruminococcaceae</i>	0.28	0.165	0.45	<0.05	<0.05
<i>Burkholderiaceae</i>	−0.02	0.776	1.02	<0.05	0.396
<i>Leuconostocaceae</i>	−0.78	0.116	−1.08	<0.05	0.85
<i>Pseudomonadaceae</i>	−0.30	0.182	−0.66	<0.01	0.849
<i>Saccharimonadaceae</i>	−0.18	0.521	−0.62	<0.05	0.68
<i>Carnobacteriaceae</i>	−0.37	0.246	−0.68	<0.05	<0.05
<i>Genus</i>					
<i>Roseburia</i>	0.10	0.529	−0.44	0.376	<0.05
<i>Desulfovibrio</i>	−0.32	0.940	−0.55	0.522	<0.005
<i>Ruminococcaceae UCG-005</i>	0.03	0.861	0.63	0.093	<0.01
<i>Blautia</i>	−0.19	0.883	−0.63	0.285	<0.05
<i>Coprobacter</i>	0.07	0.671	−0.88	0.241	<0.005
<i>Dialister</i>	0.18	0.714	0.34	0.579	<0.05
<i>Anthococcus</i>	−0.97	0.146	−1.34	0.209	<0.05
<i>Victivallis</i>	−0.03	0.42	−0.48	0.361	<0.01
<i>Clostridiales bacterium DTU089</i>	−0.45	0.312	0.95	0.123	<0.005
<i>Candidatus Soleaferrea</i>	0.11	0.945	0.42	<0.05	<0.05

End of Table 7. Significant changes in the composition of microbiota in stool samples of patients with functional constipation during therapy with prucalopride and prucalopride with a probiotic

Taxon	Group FC-P		Group FC-PP		Comparison of groups after treatment, <i>p</i>
	LogFC after/before treatment	<i>p</i>	LogFC after/before treatment	<i>p</i>	
<i>Streptococcus</i>	1.09	<0.05	−3.26	<0.005	<0.05
<i>Tyzzereella 3</i>	1.5	<0.05	−1.89	0.607	0.94
<i>Angelakisella</i>	−0.5	<0.05	0.23	0.942	0.109
<i>Prevotellaceae Ga6A1 group</i>	−0.08	<0.05	0.10	0.158	0.735
<i>Family XIII AD3011 group</i>	−0.34	0.86	0.75	<0.05	0.177
<i>Pseudomonas</i>	−0.37	0.88	−0.64	<0.05	0.443
<i>Pygmaibacter</i>	−0.07	0.77	0.59	<0.05	0.258
<i>Leuconostoc</i>	0.0	0.51	−0.78	<0.05	0.348
<i>Fournierella</i>	0.16	0.785	0.80	<0.05	0.338
Species					
<i>Roseburia hominis</i>	0.04	0.362	−1.85	0.153	<0.05
<i>Prevotella 9 copri</i>	−0.54	0.72	0.16	0.167	<0.05
<i>Anaerostipes hadrus</i>	0.51	<0.05	−0.48	0.227	0.13

Note: FC-P – a group of patients with functional constipation who received prucalopride therapy; FC-PP – a group of patients with functional constipation who received prucalopride and probiotic therapy.

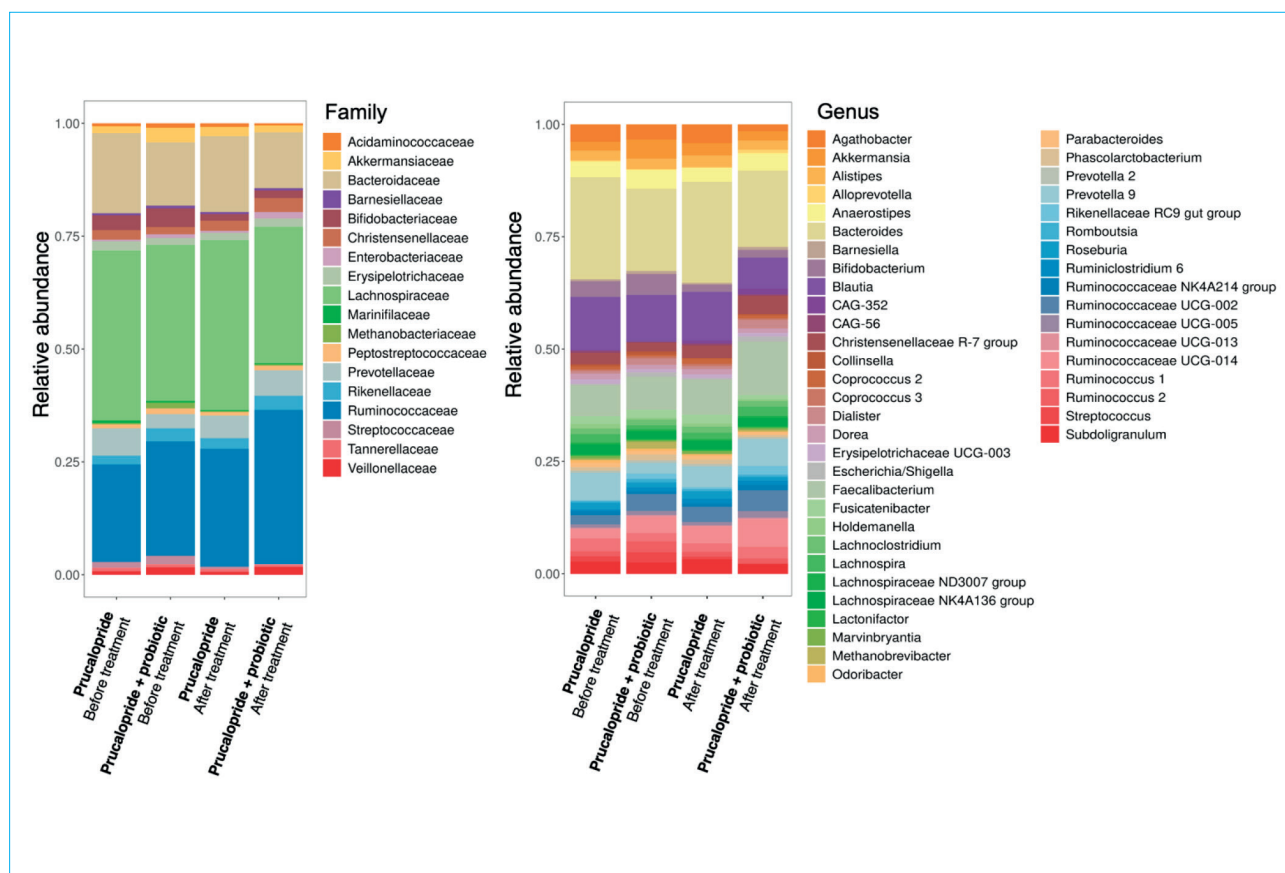


Figure. Comparative characteristics of the relative abundance of bacterial taxa at the family and genus levels in patients with functional constipation during therapy with prucalopride and prucalopride with a probiotic

a significant improvement in SF-36 questionnaire indicators; however, the role-physical score increased only in Group FC-P, and the emotional role functioning level increased only in Group FC-PP ($p < 0.005$). When comparing groups after treatment, higher quality of life indicators were observed in Group FC-PP. Summary data of emotional status, cognitive function, and quality of life indicators are presented in Table 6.

Changes in gut microbiota composition were identified in both groups (Table 7), with the greatest number of changes in the relative abundance of taxa observed at the family and genus levels (Figure).

Discussion

In a previous study, we demonstrated that impaired colonic motility, the development of psychoemotional and cognitive disorders, and changes in quality of life in FC are characterized by a common pathogenetic mechanism, which is realized through disrupted tryptophan metabolism against the background of an altered gut microbiota composition [3]. Compared to healthy women, female patients with FC showed elevated levels of cortisol, IL-1 β , and kynurenine, and decreased levels of serotonin and the serotonin-to-kynurenine ratio. Along with this, patients with FC had higher indicators of depression severity (according to HDRS and 4DSQ) and somatization (4DSQ), as well as reduced quality of life (indicators of SF-36: Physical Functioning, Bodily Pain, And Vitality) and cognitive abilities (indicators of BACS: Total Score, Verbal Memory, Symbol Coding, Token Motor Test). Furthermore, the gut microbiota composition of patients revealed a decreased proportion of short-chain fatty acids and secondary bile acid-producing bacteria — microbial molecules that determine tryptophan metabolism via serotonin pathway.

The results obtained in the present study complement the previous data. We found correlational relationships between FC symptoms and the studied components of the “microbiota—gut—brain” axis. Stool form type depended only on the levels of tryptophan metabolites — kynurenine and kynurenic acid (inverse correlation), but not on the severity of psychoemotional disorders and quality of life while severity of abdominal pain and presence of a sensation of incomplete evacuation depended only on the severity of psychoemotional disorders (direct correlation) and the level of quality of life (inverse correlation), but not on the levels of the studied metabolites. The presence of a sensation of difficult evacuation directly depended on the level of IL-1 β

and distress and inversely on the ratio of plasma serotonin to kynurenine, while the severity of abdominal bloating directly depended on the severity of somatization and inversely on the level of cortisol. The sensation of the need for additional straining and the frequency of defecation per week did not correlate with any of the laboratory markers or indicators of psychoemotional status and quality of life. The cognitive status of patients did not demonstrate a reliable correlation with any of the FC symptoms, confirming a pathway for the development of cognitive impairments independent of the presence of FC. The age of the subjects and the duration of the disease also did not demonstrate a reliable correlation with the severity of FC symptoms, indicating the low significance of these factors in symptoms of the disease. Thus, the mechanisms leading to a shift in tryptophan metabolism towards the kynurenine pathway are closely associated with the worsening of stool form and the development of a sensation of difficult defecation, low vitality is associated with more severe abdominal pain, and a high tendency to somatization is associated with the severity of abdominal pain and bloating.

We found various correlations between the level of certain gut microbiota taxa and constipation symptoms. However, only representatives of the *Ruminococcaceae* family significantly differed between FC patients and the control group of healthy women. The level of these microorganisms is reduced in patients with FC, but their presence directly correlated with the severity of abdominal bloating. Thus, the identified correlational relationship between the level of microbial representatives and FC clinical indicators has a more complex nature, not directly dependent on tryptophan metabolism, psychoemotional status, and quality of life.

The obtained data supplement existing concepts of FC pathogenesis to optimize treatment approaches. Current measures aimed at resolving constipation symptoms involve lifestyle correction (e.g., increasing the proportion of plant fibers in the diet, increasing the level of daily physical activity), intake of strain-specific probiotics, and laxative drugs (e.g., psyllium, osmotic and stimulant laxatives, prucalopride) [4].

In this study, we evaluated the efficacy of therapeutic agents capable of influencing the studied components of the “microbiota—gut—brain” axis in female patients with FC — the laxative drug prucalopride as monotherapy and in combination therapy with a multi-strain probiotic. Prucalopride is a highly selective agonist of serotonin 5-HT-4 receptors, which stimulates serotonergic neurotransmission in the neurons of the

enteric nervous system and ensures the restoration of adequate colonic motility. The efficacy of prucalopride was confirmed in a meta-analysis of 16 randomized controlled trials involving 3943 adult patients with functional (chronic) constipation [5]. Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host [6]. A meta-analysis of 15 randomized controlled trials showed that probiotic intake has a positive effect on stool frequency and consistency, with an advantage of multi-strain probiotics over mono-strain ones in improving stool consistency [7]. Probiotics are characterized by a low frequency of adverse events, but their effect largely depends on the composition of the probiotic strains [6, 7]. Considering the above, in our study we used a multi-strain probiotic containing *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, and *Lactobacillus rhamnosus*, which previously demonstrated its efficacy in a placebo-controlled study among patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome [8].

The results obtained showed that both therapeutic approaches are characterized by a significant improvement in all FC symptoms. The inclusion of the probiotic in the prucalopride therapy regimen leads to a rapid but not sustained elimination of the sensation of incomplete evacuation, as well as to a less pronounced reduction in abdominal pain compared to prucalopride monotherapy. At the end of treatment, the groups did not differ from each other in the parameters that differed between FC patients and healthy women before treatment and correlated with FC severity, except for the vitality indicator, which was higher in patients taking prucalopride together with the probiotic. Differences in the microbial profile between the groups at the end of therapy were not characterized by a change in the number of those bacterial representatives that differed between FC patients and healthy women. However, in the combination therapy group with the probiotic, the number of representatives of the genus *Blautia* significantly decreased, the presence of which negatively correlates with the severity of abdominal bloating.

The results of our study also supplement the literature data on the effect of prucalopride on cognitive function. In subjects who took only prucalopride, the total BACS questionnaire score improved, as well as indicators responsible for working memory (“Digit Sequencing” test) and information processing speed (“Semantic and Verbal Fluency” and “Token Motor” tests). The obtained results indicate an increase in the speed of processing information related to motor processes

(reciprocal coordination of movements) and with the executive functions of the frontal cortex (primarily, semantic memory), but not with information requiring attention [9, 10]. We assume that the absence of cognitive improvement in the combination therapy group may be explained by excessive serotonin synthesis in the large intestine, as evidenced by the increase in platelet serotonin levels (a carrier of serotonin synthesized in the gut) and the decrease in blood tryptophan levels in this group of patients. Unlike tryptophan and prucalopride, serotonin formed in the intestine does not cross the blood-brain barrier, so its presence in the central nervous system is due to *de novo* synthesis from tryptophan in the neurons of the brain (mainly in the brainstem) with the help of tryptophan hydroxylase [11]. A decrease in tryptophan available for serotonin synthesis in the brain in the bloodstream could negatively affect serotonergic neurotransmission in the central nervous system and nullify the prucalopride-induced improvement in cognitive function in this group of patients. It also cannot be ruled out that the change in gut microbiota composition during probiotic intake led to a reduction in the effect of prucalopride due to bacterial metabolism of the drug. However, this hypothesis requires further study.

Our work is the first to show the dynamics of gut microbiota composition in female patients with FC during prucalopride monotherapy and combined treatment with prucalopride and a probiotic. Prucalopride intake increased the level of bacteria of the class *Bacilli* (phylum *Firmicutes* or *Bacillota*) due to representatives of the genus *Streptococcus*, as well as bacteria of the genus *Tyzzelerella* 3 and the species *Anaerostipes hadrus*. The significance of the increase in representatives of the genus *Streptococcus* cannot be unambiguously interpreted, as the properties of these microorganisms depend on specific species. Some of them are commensal bacteria that exhibit metabolic activity towards dietary carbohydrates and synthesize oligosaccharides and short-chain fatty acids — acetate, propionate, and butyrate, while others are opportunistic pathogens [12]. *Tyzzelerella* is a relatively new genus that was reclassified from the family *Clostridiaceae* to the family *Lachnospiraceae*. The increase in bacteria of this genus during prucalopride therapy is difficult to interpret, as studies devoted to the role of *Tyzzelerella* 3 are rare. However, data are presented that an increase in *Tyzzelerella* 3 is associated with a lower frequency but higher severity of postpartum depression [13].

An interesting change in the gut microbiota composition in this patient group is the increase

in the species *Anaerostipes hadrus*. *A. hadrus* belongs to the family *Lachnospiraceae* (formerly *Clostridium* cluster XIVa) and is one of the main representatives of the gut microbiota (2–7 % of its entire composition). *A. hadrus* metabolizes various carbohydrates, as well as microbially derived acetate and lactate, producing large amounts of butyrate [14]. Butyrate can cause various effects in the human body, among which are enhanced colonic motility, reduced severity of depression, and improved cognitive abilities [15]. Furthermore, *A. hadrus* is capable of extracellularly degrading various fructooligosaccharides with the formation of metabolites that are utilized by bacteria incapable of independently utilizing fructooligosaccharides to maintain their viability. Some of them are representatives of the genus *Lactobacillus*, the level of which increases during their co-cultivation with *A. hadrus* [16]. Data are presented that patients with irritable bowel syndrome and colorectal cancer have reduced abundance of *A. hadrus* in stool samples [17]. Also, prucalopride reduced the number of bacteria of the genera *Angelakisella* and *Prevotellaceae* Ga6A1 group, the significance of which for humans remains not entirely clear.

The inclusion of the probiotic in the prucalopride therapy regimen, on the contrary, led to a significant decrease in bacteria of the class *Bacilli* due to representatives of the families *Streptococcaceae* and *Carnobacteriaceae*, genera *Streptococcus* and *Leuconostoc* (belonging to the order *Lactobacillales*), as well as bacteria of the family *Saccharimonadaceae* and the genus *Pseudomonas*, the role of which for the human body remains unknown. It is noteworthy that the inclusion of the probiotic led to a significant increase in other representatives of the phylum *Firmicutes* (*Bacillota*) — bacteria of the family *Ruminococcaceae* and genera *Clostridium* Family XIII AD3011 group, *Pygmaibacter*, and *Dialister*. These microorganisms, especially the family *Ruminococcaceae*, are characterized by a general ability to ferment complex dietary carbohydrates with the formation of butyrate. A number of clinical studies have shown that a decrease in the number of these representatives is one of the most frequent changes in the gut microbiota composition in stool samples of patients with FC compared to healthy individuals [18]. At the end of treatment, the gut microbiota composition in this group of patients showed an increase in the number of bacteria of the genus *Candidatus Soleaferrea*, which is observed in patients with delirium [19], as well as the species *Prevotella 9 copri*, low amounts of which are described

in Parkinson's disease [20]. Notably, in this group, the number of representatives of the genus *Coproacter* (family *Barnesiellaceae*) also decreased more significantly. It is known that the abundance of these microorganisms directly correlates with the severity of depression [21]. However, data are also presented that a decrease in the number of bacteria of the families *Barnesiellaceae* and *Ruminococcaceae* is observed in serious mental disorders (e.g., bipolar disorder, schizophrenia, post-traumatic stress disorder, and major depressive disorder) [22].

Thus, the effect of prucalopride as monotherapy and in combination with a probiotic on the symptoms of FC develops through influence on components of the “microbiota—gut—brain” axis not directly related to the pathogenesis of FC.

A strength of our study is that we have characterized the relationship between the symptoms of FC and the features of tryptophan metabolism, psychoemotional status, cognitive function, and quality of life. We also for the first time demonstrated the effects of prucalopride on these components in female patients with FC. Thus, we described one of the mechanisms of the relationships between the components of the functional gut-brain axis from the perspective of serotonergic neurotransmission, but these results require further study. Important limitations of the results obtained include gender homogeneity and the absence of a comparison group that would receive only the probiotic without prucalopride. The choice of a probiotic with other strains in its composition may also affect the reproducibility of the results of combination therapy.

Future similar studies should also take into account the presence of small intestinal bacterial overgrowth (especially due to methanogenic representatives of the gut microbiota), the level of quinolinic acid (a metabolite of kynurenine), the expression of genes determining tryptophan and serotonin metabolism in the large intestine and central nervous system, as well as the role of individual representatives of the gut microbiota in the pathogenesis of FC and comorbid psychoemotional and cognitive disorders.

Conclusion

Disruption of the homeostasis of the components of the “microbiota—gut—brain” axis in patients with functional constipation is closely associated with the symptoms of the disease. The efficacy of prucalopride as monotherapy and in combination with a multi-strain probiotic regarding the symptoms of FC develops through

influence on components of the “microbiota—gut—brain” axis not directly related to the pathogenesis of FC, while these approaches have divergent effects on cognitive function and quality of life in female patients. The inclusion of a probiotic in the prucalopride treatment regimen alters the abundance of individual representatives of the

phylum *Firmicutes* (*Bacillota*), increasing the number of short-chain fatty acids producers not belonging to the family *Streptococcaceae*. The obtained results justify a stratified approach to the treatment of FC, taking into account individual symptom profiles, features of gut microbiota composition, and the severity of cognitive impairments in FC.

References / Литература

1. Włodarczyk J., Waśniewska A., Fichna J., Dzik A., Dzik L., Włodarczyk M. Current overview on clinical management of chronic constipation. *J Clin Med*. 2021;10(8):1738. DOI: 10.3390/jcm10081738
2. Liang J., Zhao Y., Xi Y., Xiang C., Yong C., Huo J., et al. Association between depression, anxiety symptoms and gut microbiota in Chinese elderly with functional constipation. *Nutrients*. 2022;14(23):5013. DOI: 10.3390/nu14235013
3. Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А. и др. Кишечная микробиота, метаболизм триптофана, качество жизни, психоэмоциональные и когнитивные нарушения при функциональном запоре. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2025;35(4):71–87. [Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., et al. Gut microbiota, tryptophan metabolism, quality of life, psychoemotional and cognitive impairments in functional constipation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2025;35(4):71–87. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-4-71-87
4. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Маев И.В., Шенгулин А.А., Аleshin Д.В., Ачкасов С.И. и др. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Maev I.V., Sheptulin A.A., Aleshin D.V., Achkasov S.I., et al. Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of constipation in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85
5. Sajid M.S., Hebbar M., Baig M.K., Li A., Philpote Z. Use of prucalopride for chronic constipation: A systematic review and meta-analysis of published randomized, controlled trials. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(3):412–22. DOI: 10.5056/jnm16004
6. Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю. и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабитиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):113–36. [Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abduganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., et al. Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, metabiotics and functional foods enriched with them for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):113–36. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-117-312
7. Zhang C., Jiang J., Tian F., Zhao J., Zhang H., Zhai Q., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clin Nutr*. 2020;39(10):2960–9. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.005
8. Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, simple-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015;3(2):18–23. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-1
9. de Cates A.N., Wright L.C., Martens M.A.G., Gibson D., Türkmen C., Filippini N., et al. Déjà-vu? Neural and behavioural effects of the 5-HT₄ receptor agonist, prucalopride, in a hippocampal-dependent memory task. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):497. DOI: 10.1038/s41398-021-01568-4
10. de Cates A.N., Martens M.A.G., Wright L.C., Gould van Praag C.D., Capitão L.P., Gibson D., et al. The effect of the 5-HT₄ agonist, prucalopride, on a functional magnetic resonance imaging faces task in the healthy human brain. *Front Psychiatry*. 2022;13:859123. DOI: 10.3389/fpsy.2022.859123
11. Conde K., Fang S., Xu Y. Unraveling the serotonin saga: From discovery to weight regulation and beyond — a comprehensive scientific review. *Cell Biosci*. 2023;13(1):143. DOI: 10.1186/s13578-023-01091-7
12. Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M., Porcari S., Rinnella E., Kaitsas F., et al. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: Key components of the human gut microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. DOI: 10.3390/nu15092211
13. Zhou Y., Chen C., Yu H., Yang Z. Fecal microbiota changes in patients with postpartum depressive disorder. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:567268. DOI: 10.3389/fcimb.2020.567268
14. Liu D., Xie L-S., Lian S., Li K., Yang Y., Wang W-Z., et al. Anaerostipes hadrus, a butyrate-producing bacterium capable of metabolizing 5-fluorouracil. *mSphere*. 2024;9(4):e0081623. DOI: 10.1128/msphere.00816-23
15. Dezfouli M.A., Rashidi S.K., Yazdanfar N., Khalili H., Goudarzi M., Saadi A., et al. The emerging roles of neuroactive components produced by gut microbiota. *Mol Biol Rep*. 2024;52(1):1. DOI: 10.1007/s11033-024-10097-4
16. Endo A., Tanno H., Kadowaki R., Fujii T., Tochio T. Extracellular fructooligosaccharide degradation in *Anaerostipes hadrus* for co-metabolism with non-fructooligosaccharide utilizers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;613:81–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.04.134
17. Schoemaker M.H., Hageman J.H.J., Ten Haaf D., Hartog A., Scholtens P.A.M.J., Boekhorst J., et al. Prebiotic galacto-oligosaccharides impact stool frequency and fecal microbiota in self-reported constipated adults: A randomized clinical trial. *Nutrients*. 2022;14(2):309. DOI: 10.3390/nu14020309
18. Zhuang M., Shang W., Ma Q., Strappe P., Zhou Z. Abundance of probiotics and butyrate-production microbiome manages constipation via short-chain fatty acids production and hormones secretion. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(23):e1801187. DOI: 10.1002/mnfr.201801187
19. Yu H., Wan X., Yang M., Xie J., Xu K., Wang J., et al. A large-scale causal analysis of gut microbiota and delirium: A Mendelian randomization study. *J Affect Disord*. 2023;329:64–71. DOI: 10.1016/j.jad.2023.02.078

20. Abdelsalam N.A., Hegazy S.M., Aziz R.K. The curious case of *Prevotella copri*. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2249152. DOI: 10.1080/19490976.2023.2249152
21. Zheng S., Zhu Y., Wu W., Zhang Q., Wang Y., Wang Z., et al. A correlation study of intestinal microflora and first-episode depression in Chinese patients and healthy volunteers. *Brain Behav*. 2021;11(8):e02036. DOI: 10.1002/brb3.2036
22. Ouabbou S., Jian C., Ávila-Aguirre A., Raventós H., Salonen A. Description of the fecal microbiota of siblings from Costa Rica with and without affective and psychotic disorders. *J Affect Disord Reports*. 2021;4:100081. DOI: 10.1016/j.jadr.2021.100081

Information about the authors

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Junior Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Leading researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, Head of the Reference Center for Countering Biological Threats (Hazards) Associated with Human Microbiota Dysbiosis Leading to the Emergence and Spread of Associated Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Anna V. Kudryavtseva — Dr. Sci. (Biol.), Head of Postgenomic Research Laboratory, Deputy Director for Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: risamoeba@rambler.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.
Contact information: margmorozova@gmail.com;
115522, Moscow, Kashirskoye ave., 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Сведения об авторах

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, младший научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, руководитель Референс-центра по предупреждению распространения биологических угроз (опасностей), связанных с нарушением нормальной микробиоты человека, приводящим к возникновению и распространению связанных с этим заболеваний, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Кудрявцева Анна Викторовна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.
Контактная информация: rhizamoeba@mail.ru;
119334, г. Москва, ул. Вавилова, 32, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3722-8207>

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории психофармакологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».
Контактная информация: margmorozova@gmail.com;
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Andrey A. Alekseev — Cand. Sci. (Psychol.), Senior Lecturer at the Department of Neuro- and Pathopsychology, Faculty of Psychology, L.S. Vygotsky Institute for Psychology of Russian State University for the Humanities.
Contact information: alekseev.a.a@list.ru;
125047, Moscow, Chayanova str., 15, build. 7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Vasily I. Kazey — Cand. Sci. (Med.), Advisor to the General Director, Laboratory Center "Exacte Labs".
Contact information: vasily.kazey@exactelabs.com;
117246, Moscow, Nauchny drive, 20, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

George S. Krasnov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences.
Contact information: gskrasnov@mail.ru;
119991, Moscow, Vavilova str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Leading Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Alexey S. Sigidaev — Cand. Sci. (Med.), Director of Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety, Ministry of Health, Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor, Department of Clinical Disciplines, Tyumen State Medical University.
Contact information: sigidaev_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya str., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-6523>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Алексеев Андрей Андреевич — кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии, Институт психологии им. Л.С. Выготского, ФГАОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет».
Контактная информация: alekseev.a.a@list.ru;
125047, г. Москва, ул. Чайанова, 15, корп. 7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-8662>

Казей Василий Игоревич — кандидат биологических наук, советник генерального директора лабораторного центра, ООО «Экзактэ Лабс».
Контактная информация: vasily.kazey@exactelabs.com;
117246, г. Москва, Научный пр., 20, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2032-6289>

Краснов Георгий Сергеевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук.
Контактная информация: gskrasnov@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6493-8378>

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Сигидаев Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, директор Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); доцент кафедры клинических дисциплин, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sigidaev_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Малая Пироговская ул., 20.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-6523>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, директор Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S.

Statistical processing: Ulyanin A.I., Kudryavtseva A.V., Alekseev A.A., Krasnov G.S., Maslennikov R.V.

Writing of the text: Ulyanin A.I., Ivashkin V.T.

Editing: Ulyanin A.I., Poluektova E.A., Kudryavtseva A.V., Morozova M.A., Shifrin O.S., Alekseev A.A., Kazey V.I., Krasnov G.S., Maslennikov R.V., Sigidaev A.S., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Ulyanin A.I.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С.

Статистическая обработка: Ульянин А.И., Кудрявцева А.В., Алексеев А.А., Краснов Г.С., Масленников Р.В.

Написание текста: Ульянин А.И.

Редактирование: Ульянин А.И., Полуэктова Е.А., Кудрявцева А.В., Морозова М.А., Шифрин О.С., Алексеев А.А., Казей В.И., Краснов Г.С., Масленников Р.В., Сигидаев А.С., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Ульянин А.И.

Submitted: 21.10.2025 Accepted: 22.12.2025 Published: 26.02.2026
Поступила: 21.10.2025 Принята: 22.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026



Сравнительная оценка лазерной деструкции в комбинации с pit-picking и иссечения с пластикой по Vascom II в лечении эпителиального копчикового хода: предварительные результаты мультицентрового рандомизированного исследования

П.В. Царьков¹, Д.Д. Шлык¹, Д.В. Эрдынеев^{1*}, А.А. Поздняков², М.В. Зубенков³, К.В. Модин⁴, А.В. Щегловский⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация

³ ООО Медицинский центр «Глобал клиник», Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ ООО Медицинский центр «Пятая точка», Артем, Российская Федерация

Цель исследования: оценить промежуточные результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования сравнительной оценки лазерной деструкции в комбинации с pit-picking и иссечения с пластикой по Vascom II в лечении эпителиального копчикового хода.

Материалы и методы. Набор пациентов проводился с ноября 2022 г. по апрель 2024 г. Исследование включало 62 пациента (по 31 пациенту в каждой группе): первая группа была оперирована в объеме иссечения пилонидальной кисты с пластикой по Vascom II, во второй группе была выполнена лазерная деструкция (ЛД) в комбинации с pit-picking. При достижении половины выборки принято решение провести промежуточный анализ результатов. Первичная конечная точка исследования — частота рецидивов заболевания после оперативного лечения. Вторичными конечными точками исследования являются: выраженность болевого синдрома на 1, 3, 5, 7, 10, 14 и 21-е сутки послеоперационного периода; качество жизни больных до операции и спустя 1, 3 и 6 месяцев после операции согласно опроснику SF-12 (The 12-item Short Form Survey); частота и характер интраоперационных осложнений; частота и характер послеоперационных осложнений; заживление послеоперационной раны с ее полной эпителизацией, формированием рубца.

Результаты. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела. Продолжительность операции и объем кровопотери были статистически значимо меньше в группе ЛД + pit-picking ($p < 0,001$). Число послеоперационных койко-дней было статистически значимо выше в группе Vascom II ($p < 0,01$). Баллы по визуально-аналоговой шкале оказались статистически значимо выше в группе Vascom II на 1–10-е сутки после операции ($p < 0,05$). Заживление послеоперационной раны с полной эпителизацией произошло статистически значимо быстрее в группе Vascom II по сравнению с группой ЛД + pit-picking — через 24 (16–33) и 35 (28–45) дней соответственно ($p = 0,002$). Количество визитов было статистически значимо меньше в группе Vascom II ($p < 0,001$). Возвращение пациентов к ежедневной физической активности в группах Vascom II и ЛД + pit-picking произошло через 14 (11–16) и 4 (3–4) дня соответственно ($p < 0,001$). Согласно SF-12 через месяц после операции группа ЛД + pit-picking показала лучшие результаты по физическим и ментальным показателям ($p < 0,001$). Спустя 6 месяцев после операции уже в группе Vascom II были зарегистрированы лучшие результаты по обоим показателям ($p < 0,001$). Рецидив заболевания, потребовавший повторного оперативного вмешательства, оказался выше в группе ЛД + pit-picking: 0 vs 5 случаев (16,1%), $p = 0,053$.

Выводы. Лазерная деструкция в комбинации с pit-picking демонстрирует преимущества в виде меньшей частоты ранних послеоперационных осложнений и более быстрого восстановления физической активности пациентов. Однако данный метод ассоциирован с пролонгированным амбулаторным наблюдением и более высокой частотой рецидивов по сравнению с техникой Vascom II.

Ключевые слова: эпителиальный копчиковый ход, пилонидальная киста, операция Vascom, SiLaC

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Царьков П.В., Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В., Поздняков А.А., Зубенков М.В., Модин К.В., Щегловский А.В. Сравнительная оценка лазерной деструкции в комбинации с pit-picking и иссечения с пластикой по Vascom II в лечении

эпителиального копчикового хода: предварительные результаты мультицентрового рандомизированного исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):47–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-47-57>

Comparative Assessment of Laser Destruction in Combination with Pit-Picking and Excision with Bascom II Flap Reconstruction in the Treatment of Pilonidal Sinus: Preliminary Results of a Multicenter Randomized Study

Petr V. Tsarkov¹, Darya D. Shlyk¹, Dorzhi V. Erdyneev^{1*}, Artem A. Pozdnyakov², Maxim V. Zubenkov³, Konstantin V. Modin⁴, Alexander V. Shcheglovsky⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Global Clinic Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ Pyataya Tochka Medical Center, Artem, Russian Federation

Aim: to assess the interim results of a prospective multicenter randomized study comparing laser destruction in combination with pit-picking and excision with Bascom II flap reconstruction in the treatment of pilonidal sinus.

Materials and methods. Patient recruitment was conducted from November 2022 to April 2024. The study included 62 patients (31 patients in each group): the first group underwent surgical excision of pilonidal cyst with Bascom II flap reconstruction, while the second group underwent laser destruction (LD) in combination with pit-picking. An interim analysis of the results was performed after half of the sample size was reached. The primary endpoint of the study was incidence of disease recurrence after surgical treatment. Secondary endpoints were: the severity of pain on days 1, 3, 5, 7, 10, 14, and 21 of the postoperative period; the quality of life of patients before surgery and 1, 3, and 6 months after surgery according to the SF-12 questionnaire (The 12-Item Short Form Survey); the frequency and nature of intraoperative complications; the frequency and nature of postoperative complications; complete postoperative wound healing, defined as full epithelialization and scar formation.

Results. Both groups were comparable in terms of gender, age, and body mass index. Surgery duration and blood loss were statistically significantly lower in the LD + pit-picking group ($p < 0.001$). The number of postoperative bed days was statistically significantly higher in the Bascom II group ($p < 0.01$). The visual analogue scale scores were statistically significantly higher in the Bascom II group on days 1–10 after surgery ($p < 0.05$). Postoperative wound healing with complete epithelialization occurred statistically significantly faster in the Bascom II group compared to the LD + pit-picking group — in 24 (16–33) and 35 (28–45) days, respectively ($p = 0.002$). The number of visits was statistically significantly lower in the Bascom II group ($p < 0.001$). Patients returned to daily physical activity after 14 (11–16) and 4 (3–4) days in the Bascom II and LD + pit-picking groups, respectively ($p < 0.001$). According to SF-12, one month after surgery, the LD + pit-picking group showed better results in physical and mental health indicators ($p < 0.001$). Six months after surgery, the Bascom II group showed better results in both indicators ($p < 0.001$). The recurrence rate requiring repeat surgery was higher in the LD + pit-picking group — 0 vs. 5 (16.1 %) cases in the Bascom II group ($p = 0.053$).

Conclusions. Laser destruction combined with pit-picking demonstrates advantages in the form of a lower rate of early postoperative complications and faster recovery of physical activity in patients. However, this method is associated with prolonged outpatient follow-up and a higher recurrence rate compared to the Bascom II flap reconstruction.

Keywords: epithelial coccygeal passage, pilonidal cyst, Bascom procedure, SiLaC

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

For citation: Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Erdyneev D.V., Pozdnyakov A.A., Zubenkov M.V., Modin K.V., Shcheglovsky A.V. Comparative Assessment of Laser Destruction in Combination with Pit-Picking and Excision with Bascom II Flap Reconstruction in the Treatment of Pilonidal Sinus: Preliminary Results of a Multicenter Randomized Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):47–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-47-57>

Введение

Эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ), или пилонидальная болезнь, является распространенным заболеванием в колопроктологии и встречается преимущественно у лиц молодого возраста. При этом в настоящее время отсутствует общепризнанный стандарт хирургического лечения. Способы лечения варьируют от широкого иссечения пораженных тканей с различными вариантами пластики раны крестцово-копчиковой области до малоинвазивных методик. Если «золотым стандартом» на Востоке считается пластика лоскутом Лимберга, то на Западе

отдают предпочтение менее инвазивному эксцизионному методу — пластике раны подкожно-жировым лоскутом с латерализацией межъягодичной борозды, которая характеризуется низким уровнем осложнений и частотой рецидивов, не превышающей 10 % в течение 60 месяцев после операции [1–4].

Так, операция Bascom II (cleft lift procedure), описанная еще в 1987 г., не требует обширной мобилизации тканей, может применяться как при первичном ЭКХ, так и при рецидиве заболевания, а также имеет низкую частоту осложнений (до 14 %) и рецидивов

заболевания (до 8 %) в сравнении с ушиванием по срединной линии [5–7]. Кроме того, преимуществом методики является минимальная деформация ягодичной области, что обуславливает хорошие косметические результаты в сравнении с операцией Лимберга [8].

В настоящее время все большую популярность набирают малоинвазивные методики, среди которых особенно выделяется лазерное лечение пилонидальной болезни (ПБ). Классическая операция SiLaC (sinus laser closure) обладает такими преимуществами, как минимальный болевой синдром и быстрое возвращение к ежедневной физической активности. Частота рецидивов при данном способе лечения составляет от 10,2 до 26 % [4, 9]. Комбинация лазерной деструкции ЭКХ с процедурой pit-picking (локального иссечения), согласно ретроспективным единичным публикациям, позволяет уменьшить частоту рецидивов заболевания до 3–8 % [10–12].

В литературе на сегодняшний день отсутствуют публикации, посвященные непосредственным результатам прямого сравнения операции Bascom II и лазерной деструкции в комбинации с pit-picking при лечении ЭКХ. Оба метода имеют свои преимущества и недостатки, и каждый из них допустимо использовать в лечении ПБ.

Целью данного исследования является сравнение эффективности использования лазерной деструкции в комбинации с pit-picking и иссечения с пластикой по Bascom II в лечении эпителиального копчикового хода. Промежуточный анализ, представленный в данной работе, позволяет оценить предварительные результаты проводимого исследования.

Материалы и методы

Набор пациентов проводился с ноября 2022 г. по апрель 2024 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (выписка № 10-22 от 23.10.2022). При достижении половины выборки, которая включала 62 пациента, принято решение провести промежуточный анализ полученных результатов лечения с целью оценки возможных негативных последствий или выявления явного преимущества одного из используемых методов на данном этапе, что стало бы поводом для остановки работы.

Исследование проводится на следующих базах: Университетская клиническая больница № 2, Клиника колопроктологии и малоинвазивной хирургии (Сеченовский Университет, Москва); КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Красноярск); ООО Меди-цинский центр «Пятая точка» (Артем); ООО Ме-дицинский центр «Глобал клиник» (Нижний Новгород).

В исследование включались пациенты, у которых:

1) расстояние между первичными, наиболее близко расположенными, отверстиями было не меньше 1 см (с целью сохранения кожно-жирового мостика

после локального иссечения в случае рандомизации для лазерного лечения);

2) вторичные отверстия были расположены не более 3 см от межъягодичной борозды;

3) протяженность полости в наибольшем измерении, согласно заключению УЗИ мягких тканей крестцово-копчиковой области, не превышала 10 см;

4) диаметр полости (ширина) в наибольшем измерении, согласно заключению УЗИ мягких тканей крестцово-копчиковой области, не превышал 3 см.

Из исследования исключались пациенты, потерянные для дальнейшего наблюдения, отказавшиеся от участия в исследовании, а также пациенты, которым было невозможно выполнить операцию в запланированном объеме.

Всем пациентам перед оперативным вмешательством выполняли УЗИ крестцово-копчиковой области. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие и могли отказаться от участия в исследовании без объяснения причин.

Пациенты были распределены случайным образом в соотношении 1:1. Для этого использовалась сгенерированная компьютером последовательность распределения, которая была скрыта от исследователей до тех пор, пока пациенты не были включены в исследование.

После получения информированного согласия пациентам присваивался уникальный идентификационный номер. Независимый специалист по статистике заранее готовил конверты с информацией о распределении по группам.

Все стадии исследования соответствуют законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательской организации.

Первичная конечная точка исследования — частота рецидивов заболевания после оперативного лечения.

Вторичные конечные точки:

1. Выраженность болевого синдрома на 1, 3, 5, 7, 10, 14 и 21-е сутки до и после применения обезболивающих препаратов.

2. Качество жизни больных до операции и спустя 1, 3 и 6 месяцев после операции согласно опроснику SF-12 (The 12-item Short Form Survey).

3. Частота и характер интраоперационных осложнений.

4. Частота и характер послеоперационных осложнений.

5. Заживление послеоперационной раны с ее полной эпителизацией, формированием рубца.

Хирургическая техника

В случае обращения пациента в клиники с наличием абсцесса или гнойного процесса сначала выполнялось дренирование абсцесса или хронической гнойной полости, за которым следовали перевязки водорастворимыми мазями с антибактериальными компонентами в течение 1–2 недель до ликвидации гнойного процесса. Операция выполнялась через 2–3 недели, при этом срок выполнения

оперативного вмешательства не превышал 1 месяца с момента окончания санационных мероприятий. Операция выполнялась в положении пациента лежа на животе под местной либо спинальной анестезией.

Операция Vascom II выполнялась по стандартизированной методике, описанной J.U. Vascom в 1987 г. [5]. После введения в первичные отверстия раствора бриллиантового зеленого с 2 мл 3%-го раствора перекиси водорода выполнялся окаймляющий первичные и/или вторичные отверстия разрез кожи со смещением в латеральную сторону от межъягодичной борозды на 2 см. Далее проводилось иссечение единым блоком кожи и подкожно-жировой клетчатки вместе с пилонидальной кистой. Лоскут, который включал кожу и подкожно-жировую клетчатку, формировался на стороне, противоположной стороне планируемого иссечения, и имел толщину не менее 7 мм. Через контрапертуру в верхнем углу раны в рану устанавливали дренаж 10 FR. Рану послойно ушивали в два слоя: первый слой — подкожно-жировая клетчатка отдельными узловыми швами с захватом дна раны, вторым рядом ушивался слой оставшейся подкожно-жировой клетчатки до уровня кожи (нить Полисорб 2/0). На кожу накладывали швы по Донати (нить Викрил 2/0). К дренажу присоединяли систему с гофрированным резервуаром для активной аспирации объемом 100 мл (рис. 1).

При операции ЛД + pit-picking первым этапом выполнялось аналогичное прокрашивание полости, затем с помощью дермопанча диаметром 0,8–1,0 см хирург иссекал первичные и вторичные отверстия. Далее с помощью ложки Фолькмана осуществлялся кюретаж полости. Для лазерной деструкции был использован радиальный диодный лазер FIBerLase S (ООО «ВПГ ЛАЗЕРУАН», Россия) с длиной волны 1,56 мкм и мощностью 10 Вт в непрерывном режиме. Начиная с дистально расположенного первичного отверстия волокно проводилось через всю полость и затем выводилось со скоростью примерно 1 мм/с.

Волокно повторно проводилось через вторичные отверстия при их наличии. Количество передаваемой энергии напрямую зависело от размеров полости (≈ 400 –1000 Дж). После обработки лазерной энергией рана дополнительно промывалась 0,5%-ным водным раствором хлоргексидина. На рану накладывалась повязка со спиртовым раствором антисептика (рис. 2).

У пациентов группы Vascom II дренаж не удаляли до тех пор, пока количество отделяемого не достигало уровня менее 5 мл/сут. Пациентов группы ЛД + pit-picking выписывали из стационара на следующие сутки после операции. В группе Vascom II пациенты выписывались после удаления дренажа и контрольного УЗИ. Контрольные визиты в обеих группах проводились 1 раз в неделю до полного заживления, затем через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

В ходе работы были проанализированы следующие данные: демографические показатели — возраст, пол пациентов, индекс массы тела; наличие у пациентов сопутствующего синдрома фолликулярной окклюзии; интраоперационные данные — продолжительность операции, объем кровопотери; послеоперационные показатели: интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), частота осложнений, время возвращения к ежедневной физической активности, заживление послеоперационной раны, частота рецидивов после операции. Также на этапе предоперационной подготовки и спустя 1, 3 и 6 месяцев после операции проводилась оценка физического и ментального здоровья с помощью опросника SF-12.

Статистический анализ

Расчет объема выборки был выполнен с использованием калькулятора <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority> [13].

Для обеспечения достаточной статистической мощности было проведено предварительное расчетное

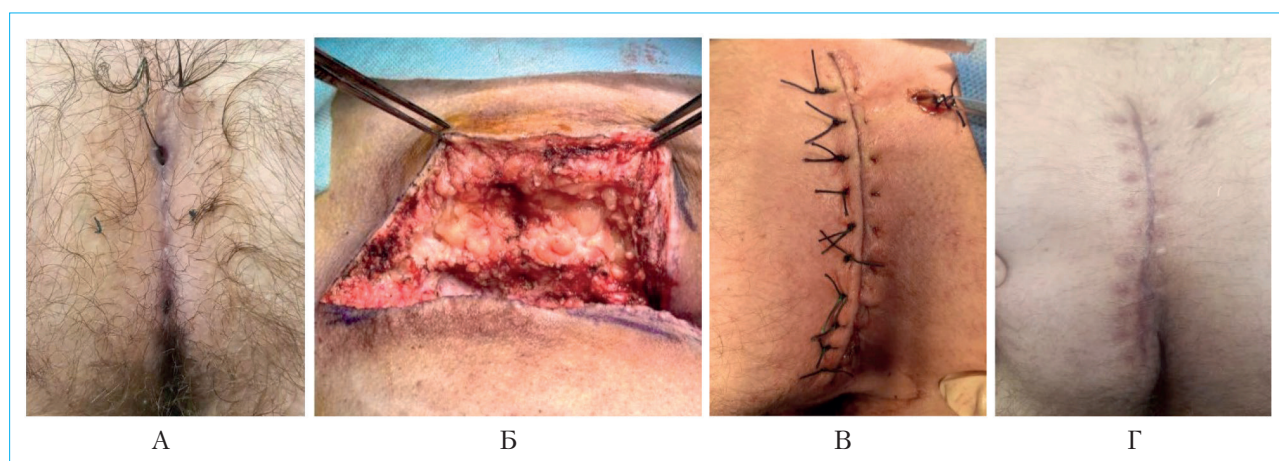


Рисунок 1. Пластика по Vascom II (клинический пример № 1): А — до операции; Б — мобилизованный кожно-жировой лоскут после иссечения пилонидальной кисты; В — наложение на кожу швов по Донати; Г — через 21 день после операции

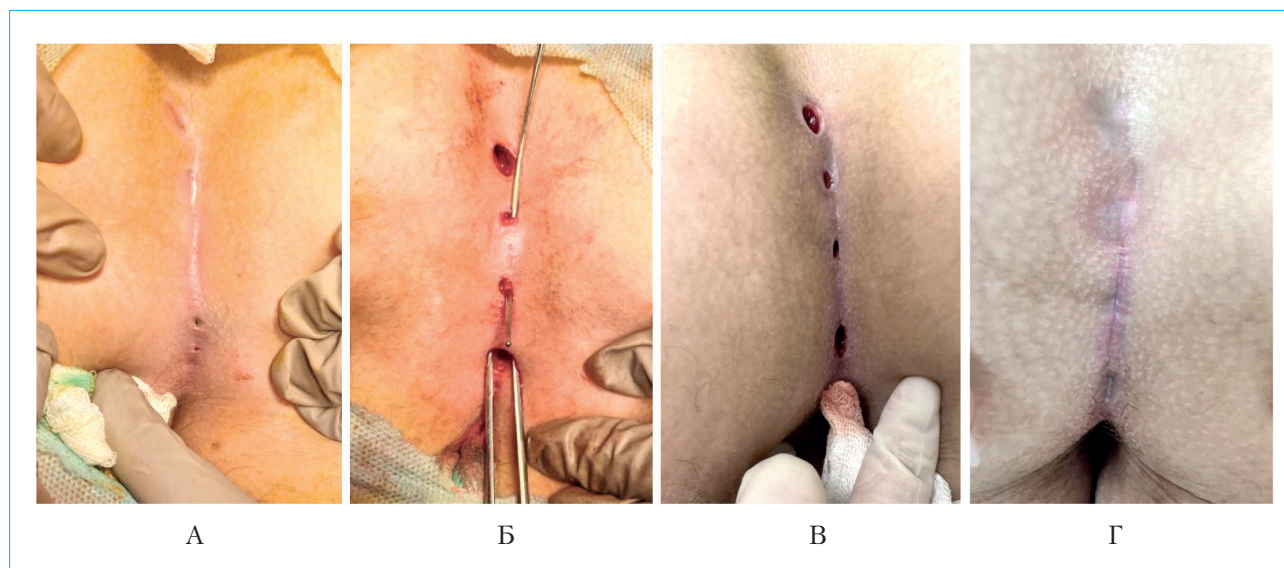


Рисунок 2. Лазерная деструкция + pit-picking (клинический пример № 2): А — до операции; Б — зондирование первичных и вторичных отверстий; В — через 10 дней после операции; Г — через 28 дней после операции

определение объема выборки. В ходе работы было установлено, что 62 пациента в каждой группе позволят выявить 13,5 % разницу в частоте рецидивов с мощностью 80 % и доверительным уровнем 5 %, учитывая, что частота рецидивов после операции достигает 15 % после лазерной деструкции [14] и 1,5 % после пластики Vascom II [4], согласно данным литературы. Соответствующие критериям пациенты были разделены на две группы: Vascom II и ЛД + pit-picking. Оперативное лечение выполнялось в стационарных условиях.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics for Windows 26.0 (IBM Corp., США). Для проверки нормальности распределения использовался тест Шапиро — Уилка. Сравнение категориальных переменных выполнялось при помощи точного критерия Фишера. Анализ количественных данных проводился с использованием *t*-критерия Стьюдента для двух независимых нормально распределенных переменных и с использованием *U*-критерия Манна — Уитни — для двух независимых переменных с ненормальным распределением. Для описания данных использовались: среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD, standard deviation), медиана (Q1–Q3), проценты (%) — в тех случаях, когда это было уместно. Значение $p < 0,05$ было принято за статистически значимое.

Результаты

С ноября 2022 г. по апрель 2024 г. 87 пациентов с диагнозом «эпителиальный копчиковый ход» были госпитализированы для проведения хирургического лечения и прошли скрининг на соответствие критериям включения; в окончательный анализ были

включены 62 пациента (рис. 3). Два пациента были потеряны для дальнейшего наблюдения.

Средний возраст пациентов составил 28 (24–34) лет. Мужчин было 48 (77,4 %), женщин — 14 (22,6 %). Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела ($p > 0,05$). Сопутствующий синдром фолликулярной окклюзии в группе Vascom II встречался в 5 (16,1 %) наблюдениях, в группе ЛД + pit-picking — в 4 (12,9 %) ($p = 1,0$). Демографические показатели и интраоперационные данные представлены в таблице 1.

При анализе интраоперационных данных между группами Vascom II и ЛД + pit-picking были выявлены статистически значимые различия в продолжительности операции (50 (25–70) vs. 15 (10–40) мин соответственно) и объеме кровопотери (5 (2–10) vs. 2 (1–5) мл соответственно) ($p < 0,001$ для каждого показателя). Интраоперационных осложнений зарегистрировано не было.

Послеоперационные показатели

Число послеоперационных койко-дней было статистически значимо выше в группе Vascom II по сравнению с группой ЛД + pit-picking — 7 (5–10) vs. 1 (1–1) дня ($p < 0,01$). Осложнения в группе Vascom II встречались чаще, чем в группе ЛД + pit-picking: 10 (32,3 %) vs. 3 (9,7 %) случаев. Различия были статистически не значимы ($p = 0,059$), хотя и стремились к пограничным значениям. Основным видом осложнений в группе Vascom II было расхождение краев раны ($n = 6$). Все 3 (9,7 %) случая осложнений в группе ЛД + pit-picking связаны с образованием гематомы (табл. 2).

Баллы по ВАШ были существенно выше в группе Vascom II на 1–10-е сутки после операции (рис. 4). Заживление послеоперационной раны с полной эпителизацией произошло статистически

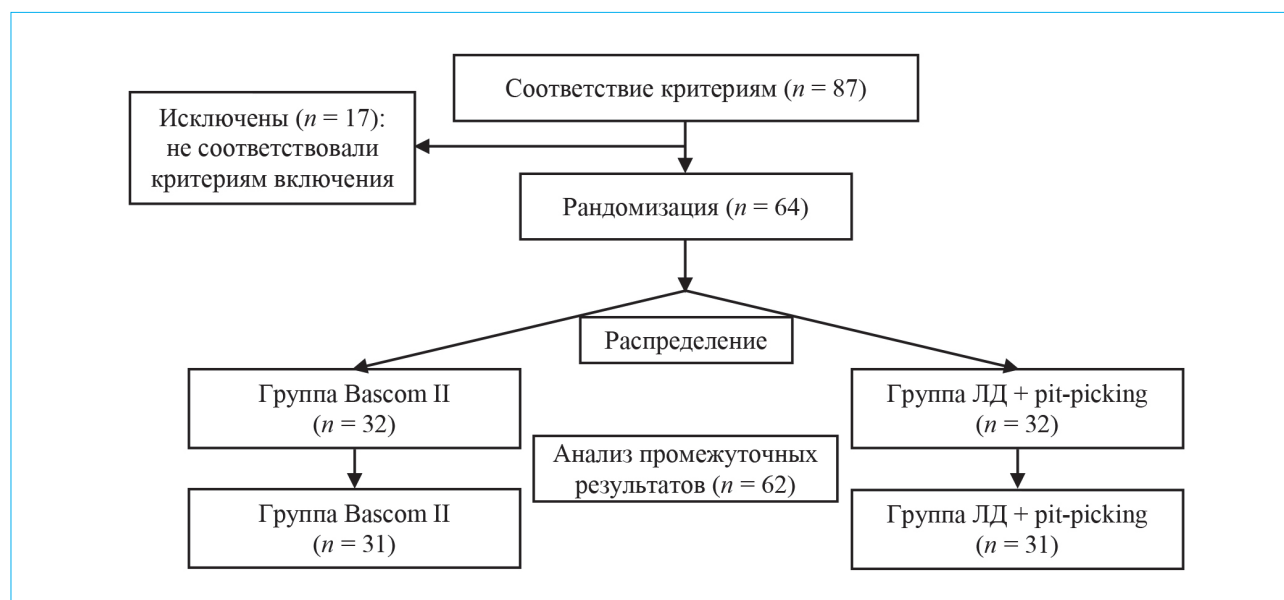


Рисунок 3. Дизайн исследования. ЛД — лазерная деструкция

Таблица 1. Демографические и интраоперационные показатели

Показатели	Bascom II (n = 31)	ЛД + pit-picking (n = 31)	p
Возраст, годы, Me (Q3–Q5)	27 (22–31)	31 (26–35)	0,092 ^a
Пол, n (%)			0,762 ^b
мужской	25 (80,6 %)	23 (74,2 %)	
женский	6 (19,4 %)	8 (25,8 %)	
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6 ± 4,8	25,6 ± 4,7	0,432 ^c
Синдром фолликулярной окклюзии	5 (16,1 %)	4 (12,9 %)	1,0
Время операции, мин	50 (25–70)	15 (10–40)	<0,001 ^a
Объем кровопотери, мл	5 (2–10)	2 (1–5)	<0,001 ^a

Примечание: ЛД — лазерная деструкция; значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на статистическую значимость ($p < 0,05$); ^a — U-критерий Манна – Уитни; ^b — точный критерий Фишера; ^c — t-критерий Стьюдента.

значимо быстрее в группе Bascom II по сравнению с группой ЛД + pit-picking — через 24 (16–33) и 35 (28–45) дней соответственно ($p = 0,002$). Однако в группе ЛД + pit-picking пациенты быстрее вернулись к ежедневной физической активности ($p < 0,001$). Количество визитов после операции было статистически значимо выше в группе ЛД + pit-picking ($p < 0,001$).

По рецидиву заболевания, потребовавшего повторного оперативного вмешательства, в группе ЛД + pit-picking по сравнению с группой Bascom II выявлена тенденция к статистической значимости — 0 vs. 5 (16,1 %) случаев ($p = 0,053$). Среднее время до рецидива составило $4,6 \pm 0,8$ мес.

Согласно опроснику SF-12 через месяц после операции группа ЛД + pit-picking показала лучшие результаты по физическим и ментальным показателям ($p < 0,001$). В противоположность этому через полгода после операции уже в группе Bascom II были зарегистрированы лучшие результаты по обоим показателям ($p < 0,001$). Данные

опросника SF-12 в динамике по группам представлены в таблице 3. В группе Bascom II были зарегистрированы статистически значимые улучшения показателей по физическим и ментальным показателям спустя 1, 3 и 6 месяцев после хирургического лечения ($p < 0,001$). В группе ЛД + pit-picking пациенты также отмечали улучшение показателей физического и ментального здоровья спустя 6 месяцев после лечения ($p < 0,001$). Среднее время прослеженности составило в группе Bascom II $13,0 \pm 8,0$ мес., в группе ЛД + pit-picking — $15,6 \pm 5,3$ мес. ($p = 0,178$).

Обсуждение

В настоящее время в клинической практике отсутствует общепринятый «золотой стандарт» лечения пациентов с пилонидальной кистой. Исторически сложилось, что традиционные хирургические методы, включая иссечение с открытым ведением раны, марсупиализацию и первичное ушивание

Таблица 2. Послеоперационные показатели

Показатели	Bascom II (<i>n</i> = 31)	ЛД + pit-picking (<i>n</i> = 31)	<i>p</i>
Продолжительность госпитализации, койко-дни	7 (5–10)	1 (1–1)	<0,01 ^a
Осложнения, <i>n</i> (%)	10 (32,3 %)	3 (9,7 %)	0,059 ^b
гематома	1 (3,2 %)	3 (9,7 %)	0,612 ^b
серома	2 (6,4 %)	—	—
расхождение краев раны	5 (19,2 %)	—	—
нагноение раны	1 (3,2 %)	—	—
Визуально-аналоговая шкала, баллы			
1-е сутки	3 (2–4)	1 (1–2)	<0,001 ^a
3-и сутки	2 (0,5–3)	1 (0–1)	0,006 ^a
5-е сутки	1 (0–2)	0 (0–1)	0,042 ^a
7-е сутки	0 (0–2)	0 (0–0,5)	0,083
10-е сутки	0 (0–1)	0 (0–0)	0,047 ^a
14-е сутки	0 (0–0)	0 (0–0)	0,079
21-е сутки	0 (0–0)	0 (0–0)	1,000
Заживление раны, сут.	24 (16–33)	35 (28–45)	0,002 ^a
Количество визитов, <i>n</i>	4 (3–5)	7 (7–8)	<0,001 ^a
Возвращение к ежедневной физической активности, сут.	14 (11–16)	4 (3–4)	<0,001 ^a
SF-12 до операции, баллы			
физическое здоровье	46,7 (44,0–48,3)	43,7 (40,1–48,2)	0,137 ^a
ментальное здоровье	46,2 (43,3–48,0)	45,4 (40,2–48,3)	0,607 ^a
SF-12 спустя 1 месяц после операции, баллы			
физическое здоровье	41,3 (41,0–41,9)	44,8 (44,3–45,3)	<0,001 ^a
ментальное здоровье	42,0 (41,7–42,2)	44,8 (44,4–45,2)	
SF-12 спустя 3 месяца после операции, баллы			
физическое здоровье	45,6 (44,8–46,2)	45,5 (44,9–46,1)	1,000 ^a
ментальное здоровье	45,4 (44,9–46,1)	45,5 (45,1–46,0)	0,905 ^a
SF-12 спустя 6 месяцев после операции, баллы			
физическое здоровье	46,0 (45,8–46,2)	43,9 (43,7–44,1)	<0,001 ^a
ментальное здоровье	46,0 (45,8–46,2)	43,8 (43,7–44,0)	
Рецидивы, <i>n</i> (%)	0	5 (16,1 %)	0,053 ^b
Средний срок прослеженности, мес., <i>M</i> ± <i>SD</i>	13,0 ± 8,0	15,6 ± 5,3	0,178 ^a
Время до рецидива, мес., <i>M</i> ± <i>SD</i>	—	4,6 ± 0,8	—

Примечание: ЛД – лазерная деструкция; SF-12 – The 12-item Short Form Survey; M – среднее (mean); SD – стандартное отклонение (standard deviation); значения, выделенные жирным шрифтом, указывают на статистическую значимость ($p < 0,05$); ^a – U-критерий Манна – Уитни; ^b – точный критерий Фишера.

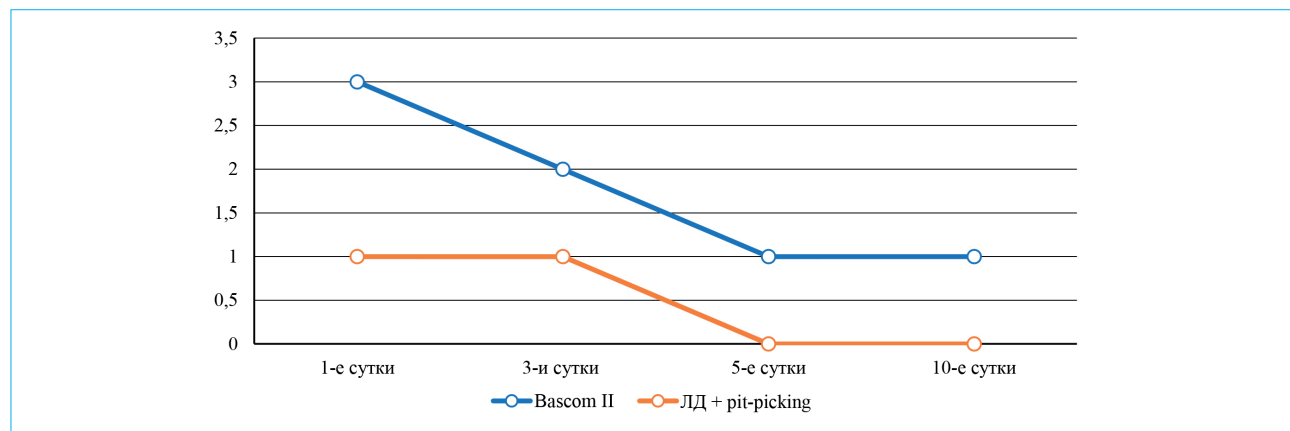


Рисунок 4. Баллы по визуально-аналоговой шкале в исследуемых группах на 1–10-е сутки послеоперационного периода. ЛД – лазерная деструкция

Таблица 3. Результаты опросника SF-12 в динамике по группам

Группы	Показатели	Этапы наблюдения				p
		до лечения	спустя 1 мес.	спустя 3 мес.	спустя 6 мес.	
Bascom II (n = 31)	SFpcs	46,7 (44,0–48,3)	41,3 (41,0–41,9)	45,6 (44,8–46,2)	46,0 (45,8–46,2)	$p < 0,001$ $p_{до-1} < 0,001^a$ $p_{1-3} < 0,001^a$ $p_{1-6} < 0,001^a$
	SFmcs	46,2 (43,3–48,0)	42,0 (41,7–42,2)	45,4 (44,9–46,1)	46,0 (45,8–46,2)	$p < 0,001$ $p_{до-1} < 0,001^a$ $p_{1-3} < 0,001^a$ $p_{1-6} < 0,001^a$
ЛД + pit- picking (n = 31)	SFpcs	43,7 (40,1–48,2)	44,8 (44,3–45,3)	45,5 (44,9–46,1)	43,9 (43,7–44,1)	$p < 0,001$ $p_{1-6} < 0,001^a$ $p_{до-3} = 0,026^a$ $p_{3-6} < 0,001^a$
	SFmcs	45,4 (40,2–48,3)	44,8 (44,4–45,2)	45,5 (45,1–46,0)	43,8 (43,7–44,0)	$p < 0,001$ $p_{1-6} < 0,001^a$ $p_{до-6} < 0,001^a$ $p_{3-6} < 0,001^a$

Примечание: SF-12 – The 12-item Short Form Survey; SFpcs – суммарный показатель физического здоровья (physical component summary) по SF-12; SFmcs – суммарный показатель ментального здоровья (mental component summary) по SF-12; ЛД – лазерная деструкция; ^a – критерий Фридмана.

по срединной линии, оставались и продолжают оставаться основной хирургической стратегии. Среди данных операций наименьшей травматичностью и удовлетворительными результатами характеризуется техника иссечения пилонидальной кисты с латерализацией межъягодичной борозды. Согласно данным литературы, при использовании данного подхода частота осложнений не превышает 14 %, а вероятность рецидива составляет менее 10 % [5–7]. Вместе с тем применение данных методов сопряжено с продолжительным периодом заживления послеоперационной раны и существенными ограничениями в повседневной активности пациентов.

В последнее десятилетие все большую популярность набирают малоинвазивные хирургические методы. Применение лазерных технологий в лечении эпителиального копчикового хода демонстрирует преимущества перед традиционными эксцизионными операциями: раннее возвращение пациентов к физической активности; меньший болевой синдром в раннем послеоперационном периоде; снижение частоты послеоперационных осложнений. Однако данный способ лечения требует организации тщательного ухода за раной в послеоперационном периоде с участием врача или обученных родственников пациента. Ключевым фактором, ограничивающим использование данного метода, является относительно высокий уровень рецидивов, что не позволяет рекомендовать его в качестве рутинной практики у всех пациентов с данной нозологией.

В 2022–2023 гг. опубликованы работы европейских авторов, в которых были продемонстрированы результаты лечения пациентов по классической технологии SiLaC (Sinus Laser-assisted Closure).

M. Dessily et al. сообщают, что при использовании указанной технологии частота заживления составила 94 %, средний срок заживления – $19,5 \pm 14,4$ дня. Частота рецидивов составила 15,2 %, что сопоставимо с нашими результатами, а среднее время до рецидива – 193 ± 87 дней [15]. В мультицентровом исследовании, опубликованном T.C. Sluckin et al., было показано, что после первой процедуры лазерной деструкции общий процент успеха (заживление раны, отсутствие рецидива) составил 66,2 %. Сопоставимые с нашими данные по проценту рецидивов (группа ЛД + pit-picking) после одной процедуры SiLaC составили 26 %, к тому же 7,4 % пациентов имели неполное заживление раны. При выполнении второй и третьей процедур уровень успеха увеличился до 98 % [9].

В систематическом обзоре I. Romic et al. (2021), проведен анализ 87 исследований (971 пациент), посвященных лазерному лечению пилонидальной кисты. Среднее время операции составило 26 (6–65) минут. Средневзвешенная частота осложнений составила 10 %, что сопоставимо с данными, полученными в нашем исследовании. При медиане периода наблюдения, равной 12 (7–25) месяцев, первичное заживление было достигнуто у 917 (94,4 %) пациентов, средневзвешенная частота рецидивов составила 3,8 %. Авторы указывают, что ретроспективный характер исследований и небольшой срок наблюдения не позволяют провести адекватный метарегрессионный анализ [15].

В работах, которые проводили сравнительный анализ между традиционной пластикой по Лимбергу и Каридакису и методикой SiLaC, были получены результаты, не соответствующие полученным

нами в ходе промежуточного анализа исследования. Противоречия с нашими данными заключаются в том, что метод SiLaC демонстрирует сопоставимые результаты с пластикой по Лимбергу по показателям заживления послеоперационной раны, частоты рецидивов (8,3 % в группе SiLaC vs. 4,3% в группе пластики по Лимбергу) и количества осложнений (20,83 % vs. 12,8 % соответственно). В ходе второй работы не было выявлено статистически значимых различий в количестве осложнений и рецидивов, которые были выявлены только в группе пластики по Каридакису — 6,3 и 3,2 % соответственно. Преимущества методики SiLaC, сходные с полученными в нашем исследовании, заключались в меньших продолжительности операции, количестве послеоперационных койко-дней, выраженности болевого синдрома по ВАШ и в раннем возвращении к ежедневной физической активности [16, 17].

Метод хирургической марсупиализации синусов (pit-picking), описанный M. Gips в 2008 г., несмотря на техническую простоту, в настоящее время в качестве самостоятельного метода используется редко, так как требует тщательного подбора пациентов [18]. I. Iesalnieks et al. провели анализ среди 157 пациентов, которым проводилась только операция pit-picking с 2007 по 2010 г., и выявили, что у 17 % из них в течение 7 месяцев возник рецидив заболевания [11]. Однако комбинация данного метода с лазерной деструкцией демонстрирует высокую клиническую эффективность и улучшенные отдаленные результаты. Так, в ретроспективном исследовании, опубликованном в 2023 г., N. Horeish et al. выявили статистическую разницу в частоте рецидивов между пациентами, которым была проведена трепанобиопсия ($n = 130$) и трепанобиопсия с лазерной деструкцией ($p < 0,001$). При этом логистический регрессионный анализ также показал, что добавление лазера было статистически значимо ассоциировано с более низким риском рецидива (отношение шансов — 0,23) [12].

В турецком исследовании, опубликованном в 2020 г., V.H. Yardimci сравнил пациентов с неосложненным ЭКХ (средний срок наблюдения — 25 месяцев), оперированных с помощью пластики по Каридакису ($n = 28$) и метода pit-excision + SiLaT ($n = 30$) с использованием 1,470 нм диодного лазера. Аналогично нашим результатам были зарегистрированы меньшая продолжительность операции в группе pit-excision + SiLaT по сравнению с пластикой по Каридакису (15,1

vs. 36,4 мин), меньшая выраженность послеоперационного болевого синдрома по ВАШ (в среднем 2,1 vs. 4,4), раннее возвращение к ежедневной физической активности (2,6 vs. 12,8 дня). Однако оба метода оказались сопоставимы по частоте рецидивов (3,3 % в группе pit-excision + SiLaT и 3,6 % в группе пластики по Каридакису), что отличается от данных, полученных в ходе нашей работы [10].

Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с данными литературы в отношении показателей продолжительности операции, послеоперационного койко-дня, частоты осложнений, уровня послеоперационного болевого синдрома, возвращения к ежедневной физической активности. Главное отличие нашей работы заключается в высоком проценте рецидивов в группе ЛД + pit-picking (16,1 %). Помимо этого, впервые было зафиксировано такое негативное последствие в группе лазерной деструкции, как необходимость более длительного наблюдения у врача и ухода за раной, в отличие от группы, где применялась пластика по Bascom II (7 vs. 4 случаев; $p < 0,001$). Данные выводы согласуются с результатами опросника SF-12: в группе ЛД + pit-picking регистрируются статистически значимо более высокие показатели (по физическому, психологическому компонентам) в раннем послеоперационном периоде (1 месяц). Однако при долгосрочном наблюдении (6 месяцев) отмечается статистически значимое преимущество по указанным параметрам в группе Bascom II. Хотя мы не получили достоверной разницы в частоте рецидивов, имеется тенденция к статистической значимости, что определяет необходимость продолжения исследования для верификации полученных данных.

Выводы

Лазерная деструкция в комбинации с pit-picking эпителиального копчикового хода демонстрирует преимущества в виде меньшей частоты ранних послеоперационных осложнений и более быстрого восстановления физической активности пациентов. Однако данный метод ассоциирован с пролонгированным амбулаторным лечением и более высокой частотой рецидивов по сравнению с техникой Bascom II. Необходимо дальнейшее изучение данной техники в крупномасштабных проспективных рандомизированных исследованиях для обоснования использования того или иного метода в лечении эпителиального копчикового хода.

Литература / References

1. Загрядский Е.А. Операция Bascom II (Cleft-Lift) при рецидиве эпителиального копчикового хода. *Колопроктология*. 2018;2S:18–8а. [Zagryadskiy E.A. Bascom II (Cleft-Lift) procedure for recurrent pilonidal sinus. *Koloproktologiya*. 2018;2S:18–8а. (In Russ.).]
2. Harries R.L., Alqallaf A., Torkington J., Harding K.G. Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease. *Int Wound J*. 2019;16(2):370–8. DOI: 10.1111/iwj.13042
3. Iesalnieks I., Ommer A., Herold A., Doll D. German national guideline on the management of pilonidal disease:

- Update 2020. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(8):2569–80. DOI: 10.1007/s00423-020-02060-1
4. Stauffer V.K., Luedi M.M., Kauf P., Schmid M., Diekmann M., Wiefelich K., et al. Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Sci Rep.* 2018;8(1):3058. DOI: 10.1038/s41598-018-20143-4
 5. Bascom J.U. Repeat pilonidal operations. *Am J Surg.* 1987;154(1):118–22. DOI: 10.1016/0002-9610(87)90300-x
 6. Ojo D., Flashman K., Thomas G., Tozer P., Senapati A. Cleft closure (the Bascom cleft lift) for 714 patients-treatment of choice for complex and recurrent pilonidal disease (a cohort study). *Colorectal Dis.* 2023;25(9):1839–43. DOI: 10.1111/codi.16688
 7. Immerman S.C. The Bascom cleft lift as a solution for all presentations of pilonidal disease. *Cureus.* 2021;13(2):e13053. DOI: 10.7759/cureus.13053
 8. Immerman S.C. Patient satisfaction after the cleft-lift procedure. *Cureus.* 2021;13(9):e17686. DOI: 10.7759/cureus.17686
 9. Sluckin T.C., Hazen S.J.A., Smeenk R.M., Schouten R. Sinus laser-assisted closure (SiLaC®) for pilonidal disease: Results of a multicentre cohort study. *Tech Coloproctol.* 2022;26(2):135–41. DOI: 10.1007/s10151-021-02550-4
 10. Yardimci V.H. Outcomes of two treatments for uncomplicated pilonidal sinus disease: Karydakakis flap procedure and sinus tract ablation procedure using a 1,470 nm diode laser combined with pit excision. *Lasers Surg Med.* 2020;52(9):848–54. DOI: 10.1002/lsm.23224
 11. Iesalnieks I., Deimel S., Kienle K., Schlitt H.J., Zülke C. Pit-picking-Operation bei Patienten mit Sinus pilonidalis [Pit-picking surgery for pilonidal disease]. *Chirurg.* 2011;82(10):927–31. DOI: 10.1007/s00104-011-2077-9
 12. Horesh N., Maman R., Zager Y., Anteby R., Weksler Y., Carter D., et al. Surgical outcomes of minimally invasive trephine surgery for pilonidal sinus disease with and without laser therapy: A comparative study. *Tech Coloproctol.* 2023;28(1):13. DOI: 10.1007/s10151-023-02897-w
 13. Wang X., Ji X. Sample size estimation in clinical research: From randomized controlled trials to observational studies. *Chest.* 2020;158(1S):S12–20. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.010
 14. Dessily M., Dziubeck M., Chahidi E., Simonelli V. The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: Long-term outcomes of a single institution prospective study. *Tech Coloproctol.* 2019;23(12):1133–40. DOI: 10.1007/s10151-019-02119-2
 15. Romic I., Augustin G., Bogdanic B., Bruketa T., Moric T. Laser treatment of pilonidal disease: A systematic review. *Lasers Med Sci.* 2022;37(2):723–32. DOI: 10.1007/s10103-021-03379-x
 16. Akyol H. Sinus laser therapy versus Karydakakis flap procedure in the management of pilonidal sinus disease: A comparative analysis of intraoperative parameters and post-operative outcome. *Tech Coloproctol.* 2024;29(1):26. DOI: 10.1007/s10151-024-03058-3
 17. Algazar M., Zaitoun M.A., Khalil O.H., Abdalla W.M. Sinus laser closure (SiLaC) versus Limberg flap in management of pilonidal disease: A short-term non-randomized comparative prospective study. *Asian J Surg.* 2022;45(1):179–83. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.04.026
 18. Gips M., Melki Y., Salem L., Weil R., Sulkes J. Minimal surgery for pilonidal disease using trephines: Description of a new technique and long-term outcomes in 1,358 patients. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(11):1656–63. DOI: 10.1007/s10350-008-9329-x

Сведения об авторах

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: tsarkov@kkmx.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Шлык Дарья Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: shlikdarya@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Эрдынеев Доржи Вячеславович* — аспирант кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Контактная информация: erdyneevdorzhi@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9073-3869>

Information about the authors

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tsarkov@kkmx.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Darya D. Shlyk — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shlikdarya@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Dorzhi V. Erdynееv* — Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: erdyneevdorzhi@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9073-3869>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Поздняков Артем Аркадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Контактная информация: artem-ark@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2815>

Зубенков Максим Владимирович — кандидат медицинских наук, руководитель центра проктологии, ООО Медицинский центр «Глобал клиник».

Контактная информация: zubenkovmaxim@rambler.ru;
603089, г. Нижний Новгород, ул. Полтавская, 39.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4033-6468>

Модин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, главный врач клиники, ООО Медицинский центр «Пятая точка».

Контактная информация: Tigr72@mail.ru;
692756, г. Артем, ул. Заречная, 9/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3177-840X>

Щегловский Александр Валерьевич — хирург, колопроктолог, ООО Медицинский центр «Пятая точка».

Контактная информация: alexdockvmf@mail.ru;
692756, г. Артем, ул. Заречная, 9/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5217-1176>

Artem A. Pozdnyakov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the A.M. Dykhno Department of Hospital Surgery with a Course of Continuing Education, Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University.

Contact information: artem-ark@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2815>

Maxim V. Zubenkov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Proctology Center, Global Clinic Medical Center.

Contact information: zubenkovmaxim@rambler.ru;
603089, Nizhny Novgorod, Poltavskaya str., 39.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4033-6468>

Konstantin V. Modin — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Pyataya Tochka Medical Center.

Contact information: Tigr72@mail.ru;
692756, Artem, Zarechnaya str., 9/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3177-840X>

Alexander V. Shcheglovsky — Surgeon, Coloproctologist, Pyataya Tochka Medical Center.

Contact information: alexdockvmf@mail.ru;
692756, Artem, Zarechnaya str., 9/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5217-1176>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Царьков П.В., Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В., Поздняков А.А., Зубенков М.В., Модин К.В., Щегловский А.В.

Сбор и обработка материалов: Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В., Поздняков А.А., Зубенков М.В., Модин К.В., Щегловский А.В.

Статистическая обработка: Эрдынеев Д.В.

Написание текста: Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В.

Редактирование: Царьков П.В.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Erdyneev D.V., Pozdnyakov A.A. Zubenkov M.V., Modin K.V., Shcheglovsky A.V.

Collection and processing of the material: Shlyk D.D., Erdyneev D.V., Pozdnyakov A.A. Zubenkov M.V., Modin K.V., Shcheglovsky A.V.

Statistical processing: Erdyneev D.V.

Writing of the text: Erdyneev D.V., Shlyk D.D.

Editing: Tsarkov P.V.

Proof checking and approval with authors: Shlyk D.D., Erdyneev D.V.

Поступила: 16.10.2025 Принята: 23.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026
Submitted: 16.10.2025 Accepted: 23.12.2025 Published: 26.02.2026



Comparative Assessment of Laser Destruction in Combination with Pit-Picking and Excision with Bascom II Flap Reconstruction in the Treatment of Pilonidal Sinus: Preliminary Results of a Multicenter Randomized Study

Petr V. Tsarkov¹, Darya D. Shlyk¹, Dorzhi V. Erdyneev^{1*}, Artem A. Pozdnyakov², Maxim V. Zubenkov³, Konstantin V. Modin⁴, Alexander V. Shcheglovsky⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

³ Global Clinic Medical Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴ Pyataya Tochka Medical Center, Artem, Russian Federation

Aim: to assess the interim results of a prospective multicenter randomized study comparing laser destruction in combination with pit-picking and excision with Bascom II flap reconstruction in the treatment of pilonidal sinus.

Materials and methods. Patient recruitment was conducted from November 2022 to April 2024. The study included 62 patients (31 patients in each group): the first group underwent surgical excision of pilonidal cyst with Bascom II flap reconstruction, while the second group underwent laser destruction (LD) in combination with pit-picking. An interim analysis of the results was performed after half of the sample size was reached. The primary endpoint of the study was incidence of disease recurrence after surgical treatment. Secondary endpoints were: the severity of pain on days 1, 3, 5, 7, 10, 14, and 21 of the postoperative period; the quality of life of patients before surgery and 1, 3, and 6 months after surgery according to the SF-12 questionnaire (The 12-Item Short Form Survey); the frequency and nature of intraoperative complications; the frequency and nature of postoperative complications; complete postoperative wound healing, defined as full epithelialization and scar formation.

Results. Both groups were comparable in terms of gender, age, and body mass index. Surgery duration and blood loss were statistically significantly lower in the LD + pit-picking group ($p < 0.001$). The number of postoperative bed days was statistically significantly higher in the Bascom II group ($p < 0.01$). The visual analogue scale scores were statistically significantly higher in the Bascom II group on days 1–10 after surgery ($p < 0.05$). Postoperative wound healing with complete epithelialization occurred statistically significantly faster in the Bascom II group compared to the LD + pit-picking group — in 24 (16–33) and 35 (28–45) days, respectively ($p = 0.002$). The number of visits was statistically significantly lower in the Bascom II group ($p < 0.001$). Patients returned to daily physical activity after 14 (11–16) and 4 (3–4) days in the Bascom II and LD + pit-picking groups, respectively ($p < 0.001$). According to SF-12, one month after surgery, the LD + pit-picking group showed better results in physical and mental health indicators ($p < 0.001$). Six months after surgery, the Bascom II group showed better results in both indicators ($p < 0.001$). The recurrence rate requiring repeat surgery was higher in the LD + pit-picking group — 0 vs. 5 (16.1 %) cases in the Bascom II group ($p = 0.053$).

Conclusions. Laser destruction combined with pit-picking demonstrates advantages in the form of a lower rate of early postoperative complications and faster recovery of physical activity in patients. However, this method is associated with prolonged outpatient follow-up and a higher recurrence rate compared to the Bascom II flap reconstruction.

Keywords: epithelial coccygeal passage, pilonidal cyst, Bascom procedure, SiLaC

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

For citation: Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Erdyneev D.V., Pozdnyakov A.A., Zubenkov M.V., Modin K.V., Shcheglovsky A.V. Comparative Assessment of Laser Destruction in Combination with Pit-Picking and Excision with Bascom II Flap Reconstruction in the Treatment of Pilonidal Sinus: Preliminary Results of a Multicenter Randomized Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):47–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-47-57>

Сравнительная оценка лазерной деструкции в комбинации с pit-picking и иссечения с пластикой по Bascom II в лечении эпителиального копчикового хода: предварительные результаты мультицентрового рандомизированного исследования

П.В. Царьков¹, Д.Д. Шлык¹, Д.В. Эрдынеев^{1*}, А.А. Поздняков², М.В. Зубенков³, К.В. Модин⁴, А.В. Щегловский⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация

³ ООО Медицинский центр «Глобал клиник», Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴ ООО Медицинский центр «Пятая точка», Артем, Российская Федерация

Цель исследования: оценить промежуточные результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования сравнительной оценки лазерной деструкции в комбинации с pit-picking и иссечения с пластикой по Bascom II в лечении эпителиального копчикового хода.

Материалы и методы. Набор пациентов проводился с ноября 2022 г. по апрель 2024 г. Исследование включало 62 пациента (по 31 пациенту в каждой группе): первая группа была оперирована в объеме иссечения пилонидальной кисты с пластикой по Bascom II, во второй группе была выполнена лазерная деструкция (ЛД) в комбинации с pit-picking. При достижении половины выборки принято решение провести промежуточный анализ результатов. Первичная конечная точка исследования — частота рецидивов заболевания после оперативного лечения. Вторичными конечными точками исследования являются: выраженность болевого синдрома на 1, 3, 5, 7, 10, 14 и 21-е сутки послеоперационного периода; качество жизни больных до операции и спустя 1, 3 и 6 месяцев после операции согласно опроснику SF-12 (The 12-item Short Form Survey); частота и характер интраоперационных осложнений; частота и характер послеоперационных осложнений; заживление послеоперационной раны с ее полной эпителизацией, формированием рубца.

Результаты. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела. Продолжительность операции и объем кровопотери были статистически значимо меньше в группе ЛД + pit-picking ($p < 0,001$). Число послеоперационных койко-дней было статистически значимо выше в группе Bascom II ($p < 0,01$). Баллы по визуально-аналоговой шкале оказались статистически значимо выше в группе Bascom II на 1–10-е сутки после операции ($p < 0,05$). Заживление послеоперационной раны с полной эпителизацией произошло статистически значимо быстрее в группе Bascom II по сравнению с группой ЛД + pit-picking — через 24 (16–33) и 35 (28–45) дней соответственно ($p = 0,002$). Количество визитов было статистически значимо меньше в группе Bascom II ($p < 0,001$). Возвращение пациентов к ежедневной физической активности в группах Bascom II и ЛД + pit-picking произошло через 14 (11–16) и 4 (3–4) дня соответственно ($p < 0,001$). Согласно SF-12 через месяц после операции группа ЛД + pit-picking показала лучшие результаты по физическим и ментальным показателям ($p < 0,001$). Спустя 6 месяцев после операции уже в группе Bascom II были зарегистрированы лучшие результаты по обоим показателям ($p < 0,001$). Рецидив заболевания, потребовавший повторного оперативного вмешательства, оказался выше в группе ЛД + pit-picking: 0 vs 5 случаев (16,1%), $p = 0,053$.

Выводы. Лазерная деструкция в комбинации с pit-picking демонстрирует преимущества в виде меньшей частоты ранних послеоперационных осложнений и более быстрого восстановления физической активности пациентов. Однако данный метод ассоциирован с пролонгированным амбулаторным наблюдением и более высокой частотой рецидивов по сравнению с техникой Bascom II.

Ключевые слова: эпителиальный копчиковый ход, пилонидальная киста, операция Bascom, SiLaC

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Царьков П.В., Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В., Поздняков А.А., Зубенков М.В., Модин К.В., Щегловский А.В. Сравнительная оценка лазерной деструкции в комбинации с pit-picking и иссечения с пластикой по Bascom II в лечении эпителиального копчикового хода: предварительные результаты мультицентрового рандомизированного исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):47–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-47-57>

Introduction

Pilonidal sinus disease (pilonidal cyst) is a common condition in coloproctology, predominantly affecting young individuals. However, there is currently no universally accepted standard for surgical treatment. Treatment methods range from wide excision of the affected tissue with various options for wound closure in the

sacroccygeal region to minimally invasive techniques. While the Limberg flap repair is considered the gold standard in the East, the West prefers a less invasive excisional method — wound closure using a subcutaneous adipose tissue flap with lateralization of the intergluteal cleft. This technique is characterized by a low complication

rate and a recurrence rate not exceeding 10 % within 60 months after surgery [1–4].

Indeed, the Bascom II operation (the Bascom cleft lift procedure), first described as early as 1987, does not require extensive tissue mobilization. It can be used both for primary pilonidal disease and for disease recurrence, featuring a low complication rate of up to 14 % and a recurrence rate of up to 8 % compared to midline closure [5–7]. Furthermore, an advantage of this technique is the minimal deformation of the gluteal region, resulting in favorable cosmetic outcomes compared to the Limberg flap procedure [8].

Minimally invasive techniques are currently gaining increasing popularity, among which laser treatment for pilonidal disease (PD) stands out. The SiLaC (sinus laser closure) procedure offers the following advantages: minimal postoperative pain and a rapid return to daily physical activity. The recurrence rate with this treatment method ranges from 10.2 to 26 % [4, 9]. According to retrospective single-center publications, combining laser destruction of the pilonidal sinus with the pit-picking procedure (local excision) may reduce the disease recurrence rate to 3–8 % [10–12].

Currently, literature lacks publications dedicated to the immediate results of a direct comparison between the Bascom II procedure and laser destruction combined with pit-picking in the treatment of sacrococcygeal pilonidal sinus. Both methods have their advantages and disadvantages, and each is acceptable for use in treating pilonidal disease.

The aim of this study is to compare their efficacy. The interim analysis presented in this work allows for an assessment of the preliminary results of the ongoing study.

Materials and methods

Patient recruitment took place from November 2022 to April 2024. The study was approved by the local ethics committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) in accordance with extract No. 10–22 dated October 23, 2022. When half of the sample, which included 62 patients, was reached, it was decided to conduct preliminary analysis of the treatment results obtained to assess possible negative consequences or identify a clear advantage of one of the methods used at this stage, which would be a reason to stop the study.

The study is being conducted at the following participating centers: University Clinical Hospital No. 2, Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow);

Regional Clinical Hospital (Krasnoyarsk); Pyataya Tochka Medical Center (Artem); Global Clinic Medical Center (Nizhny Novgorod).

Inclusion criteria:

1. The distance between the closest primary pits should be at least 1 cm to preserve the skin bridge after local excision in cases randomized to laser treatment.
2. The secondary pits should be located no more than 3 cm from the intergluteal cleft.
3. The length of the cavity in its greatest dimension, according to the ultrasound examination of the soft tissues of the sacrococcygeal region, should not exceed 10 cm.
4. The diameter of the cavity (width) at its largest measurement, according to the ultrasound examination of the soft tissues of the sacrococcygeal region, should not exceed 3 cm.

Patients who were lost to follow-up, who refused to participate in the study, and patients who could not undergo the planned surgery were excluded from the study.

All patients underwent an ultrasound examination of the sacrococcygeal region prior to surgery. All patients signed written informed consent and were able to withdraw from the study at any time, for any reason.

Patients were randomized in a 1:1 ratio using a computer-generated allocation sequence concealed from the investigators until enrollment.

After obtaining informed consent, patients were assigned a unique identification number. An independent statistician prepared the envelopes in advance, each containing information about group distribution.

All stages of the study complied with Russian legislation, international ethical standards, and the research organization's regulatory documents.

The primary endpoint of the study was the incidence of disease recurrence after surgical treatment.

Secondary endpoints:

1. Severity of pain syndrome on postoperative days 1, 3, 5, 7, 10, 14, and 21.
2. Patient quality of life before surgery and at 1, 3, and 6 months after surgery, evaluated using the SF-12 questionnaire.
3. Incidence and type of intraoperative complications.
4. Incidence and type of postoperative complications.
5. Complete epithelialization and scar formation of the postoperative wound.

Surgical techniques

If a patient presented to the clinic with an abscess, initial management consisted of abscess incision and drainage. This was followed by wound dressings with water-soluble ointments containing

antibacterial components for 1–2 weeks until the purulent process was resolved. The definitive surgery was performed after 2–3 weeks, with the operative intervention not exceeding 1 month from the completion of the initial sanitation measures. The procedure was performed while the patient was lying face down under local or spinal anesthesia.

The Bascom II procedure was performed according to the standardized technique described by J.U. Bascom in 1987 [5]. Following the injection of a brilliant green solution with 3 % hydrogen peroxide (2 mL) into the primary pits, a skin incision encompassing the primary and/or secondary pits was made, lateralized 2 cm away from the intergluteal cleft. Subsequently, a bloc excision of the skin, subcutaneous fat, and the pilonidal cyst was performed. A flap consisting of skin and subcutaneous adipose tissue was raised on the side contralateral to the planned excision, with a thickness of at least 7 mm. A 10 Fr drain was placed into the wound through a counter-incision in the superior corner of the wound. The wound was closed in two layers: the first layer involved approximating the subcutaneous adipose tissue with interrupted sutures that incorporated the wound bed; the second layer involved suturing the remaining subcutaneous adipose tissue up to the skin level (using Polysorb 2/0 suture). The skin was closed with Donati sutures (using Vicryl 2/0 suture). A drainage system with a 100 mL corrugated reservoir for active suction was connected to the drain (Fig. 1).

During the LD + pit-picking procedure, the initial step involved similar cavity staining. Then, using a dermatological punch with a diameter of 0.8–1.0 cm, the surgeon excised the primary and secondary pits. Following this, curettage of the

cavity was performed using a Volkmann spoon. For laser destruction, the FiberLaseS radial diode laser with a wavelength of 1.56 μm , power of 10 W, and continuous mode was used. Starting from the most distally located primary pit, the fiber was advanced through the entire cavity and then withdrawn at a speed of approximately 1 mm per second. The fiber was re-passed through secondary pits when present. The total energy delivered directly depended on the cavity size, approximately 400–1000 J. After laser treatment, the wound was additionally irrigated with a 0.5 % aqueous chlorhexidine solution. A dressing with an antiseptic is applied to the wound (Fig. 2).

In the Bascom II group, the drain was not removed until the daily output was less than 5 mL. Patients who underwent the LD + pit-picking procedure were discharged from the hospital on the first postoperative day. In the Bascom II group, patients were discharged after drain removal and a follow-up ultrasound. Follow-up visits for both groups were conducted once a week until complete healing, and then at 3, 6, and 12 months postoperatively.

The following data were analyzed during the study: demographic indicators – age, gender of patients, BMI; presence of concomitant follicular occlusion syndrome (FOS) in patients; Intraoperative data: duration of surgery, blood loss; postoperative indicators: pain intensity on a visual analog scale (VAS), frequency of complications, time to return to daily physical activity, postoperative wound healing, frequency of recurrence after surgery. Physical and mental health were also assessed using the SF-12 questionnaire during the preoperative preparation stage and 1, 3, and 6 months after surgery.

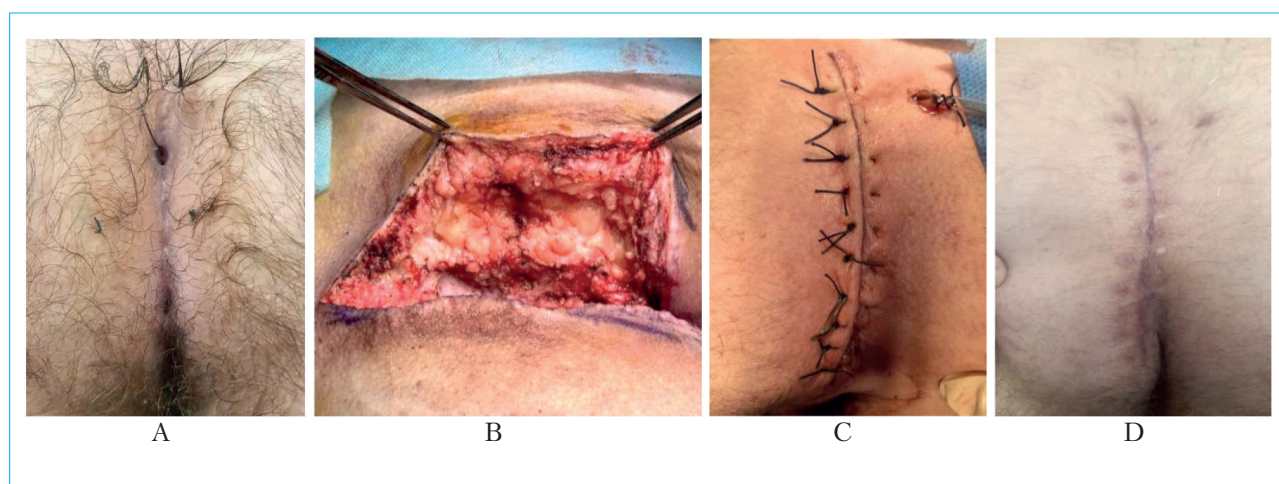


Figure 1. Bascom II flap reconstruction (clinical case No. 1): A – before surgery; B – mobilized skin-fat flap after excision of pilonidal cyst; C – application of Donati sutures to the skin; D – in 21 days after surgery

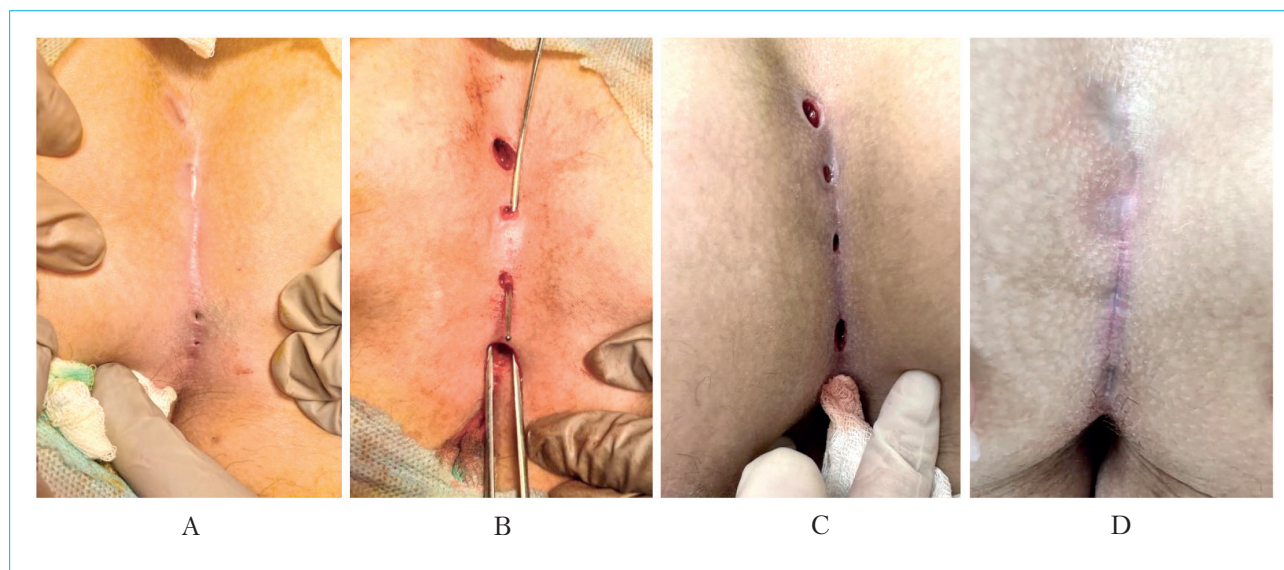


Figure 2. Laser destruction + pit-picking (clinical example No. 2): A — before surgery; B — probing of primary and secondary sinus openings; C — 10 days after surgery; D — 28 days after surgery

Statistical analysis

The sample size was calculated using a calculator <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority> [13].

To ensure sufficient statistical power, a preliminary calculation of the sample size was performed. During the study, it was determined that 62 patients in each group would allow a 13.5 % difference in disease recurrence to be detected with 80 % power and a 5 % confidence level. This determination was made considering that the disease recurrence reaches 15 % after laser destruction [14] and 1.5 % after Bascom II [4] based on the literature data. Patients who met the criteria were divided into two groups: Bascom II and LD + pit-picking. Surgical treatment was performed in an inpatient setting.

The statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY). The Shapiro — Wilk test was employed to assess the normality of the distribution. Categorical variables were compared using Fisher's exact test. The quantitative data were analyzed using Student's *t*-test for two independent normally distributed variables and Mann — Whitney *U* test for two independent variables with abnormal distribution. The following descriptive statistics were employed to characterize the data: mean $\pm$ standard deviation (SD), median (Q1—Q3), and percentages (%), when applicable. A *p*-value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

From November 2022 to April 2024, 87 patients diagnosed with pilonidal sinus disease were hospitalized for surgical treatment and screened for the inclusion criteria. Of these patients, 62 were included in the final analysis (Fig. 3). Two patients were lost to follow-up.

The average age of patients was 28 (24–34) years. Among them, there were 48 (77.4 %) men and 14 (22.6 %) women. Both groups were comparable in terms of gender, age, and BMI ($p > 0.05$). Concomitant follicular occlusion syndrome was observed in 5 (16.1 %) cases in the Bascom II group and in 4 (12.9 %) cases in the LD + pit-picking group ($p = 1.0$). Demographic indicators and intraoperative data are presented in Table 1.

When analyzing intraoperative data between the Bascom II and LD + pit-picking groups, statistically significant differences were found in the duration of surgery (50 (25–70) vs. 15 (10–40) minutes, respectively) and blood loss (5 (2–10) vs. 2 (1–5) mL, respectively) ($p < 0.001$). No intraoperative complications were recorded.

Postoperative data

The postoperative length of hospital stay was statistically significantly longer in the Bascom II group compared to the LD + pit-picking group 7 (5–10) vs. 1 (1–1) day ($p < 0.01$). Complications were more common in the Bascom II group than in the LD + pit-picking group, 10 (32.3 %) vs. 3 (9.7 %). The differences were not statistically significant ($p = 0.059$), although they tended

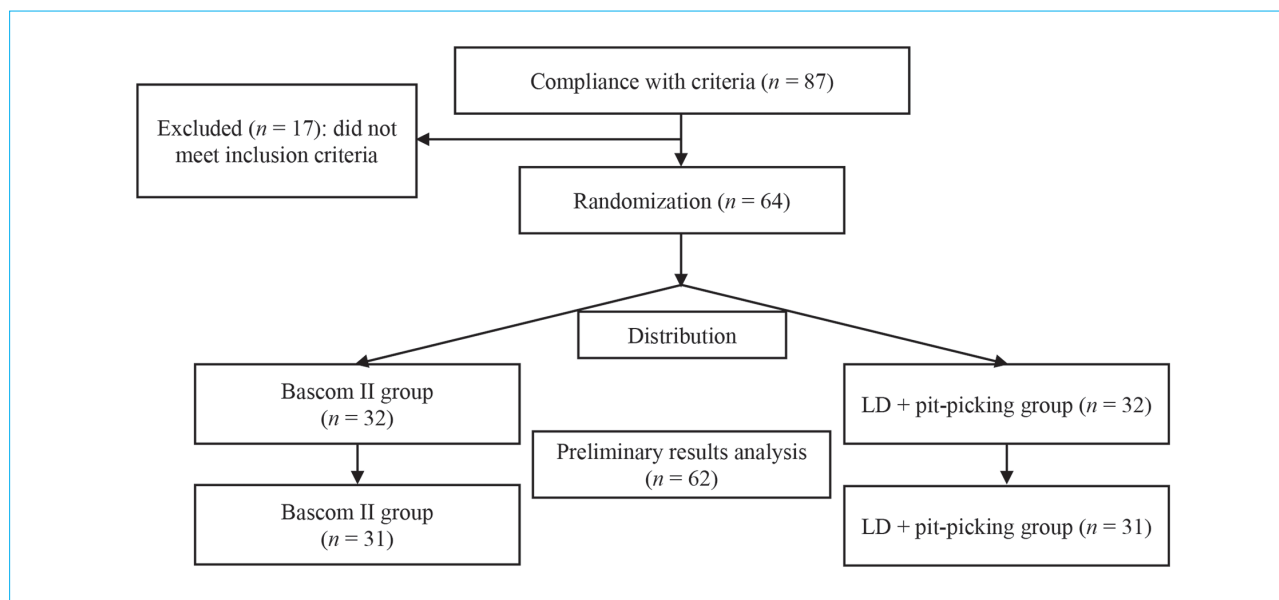


Figure 3. Study design. LD — laser destruction

Table 1. Demographic and intraoperative indicators

Indicators	Bascom II (n = 31)	LD + pit-picking (n = 31)	p
Age, years, Me (Q3–Q5)	27 (22–31)	31 (26–35)	0.092 ^a
Sex, n (%)			0.762 ^b
male	25 (80.6 %)	23 (74.2 %)	
female	6 (19.4 %)	8 (25.8 %)	
Body mass index, kg/m ²	26.6 ± 4.8	25.6 ± 4.7	0.432 ^c
Follicular occlusion syndrome	5 (16.1 %)	4 (12.9 %)	1.0
Surgery time, min	50 (25–70)	15 (10–40)	< 0.001 ^a
Blood loss volume, mL	5 (2–10)	2 (1–5)	< 0.001 ^a

Note: LD — laser destruction; the values highlighted in bold indicate statistical significance ($p < 0.05$); ^a — Mann – Whitney U-test; ^b — Fisher’s exact test; ^c — Student’s t-test.

toward borderline values. The main type of complication in the Bascom II group was wound edge separation ($n = 6$). All 3 (9.7 %) cases of complications in the LD + pit-picking group were associated with hematoma formation (Table 2).

VAS scores were significantly higher in the Bascom II group during the first ten days after surgery (Fig. 4). Postoperative wound healing with complete epithelialization occurred significantly faster in the Bascom II group than in the LD + pit-picking group: 24 (16–33) days vs. 35 (28–45) days, respectively ($p = 0.002$). However, patients in the LD + pit-picking group returned to daily physical activity faster ($p < 0.001$). The number of visits after surgery was statistically significantly higher in the LD + pit-picking group ($p < 0.001$).

In terms of disease recurrence requiring reoperation, a trend toward statistical significance was observed in the LD + pit-picking group compared to the Bascom II group: 0 vs. 5 (16.1 %) cases ($p = 0.053$). The mean time to recurrence was 4.6 ± 0.8 months.

According to the SF-12 questionnaire, one month after surgery, the LD + pit-picking group showed better results in physical and mental indicators ($p < 0.001$). In contrast, six months after surgery, the Bascom II group showed better results on both indicators ($p < 0.001$). The SF-12 questionnaire data in dynamics by group are presented in Table 3. The Bascom II group showed statistically significant improvements in physical and mental health indicators 1, 3, and 6 months after surgical treatment ($p < 0.001$).

Table 2. Postoperative indicators

Indicators	Bascom II (<i>n</i> = 31)	LD + pit-picking (<i>n</i> = 31)	<i>p</i>
Length of hospitalization, bed days	7 (5–10)	1 (1–1)	<0.01 ^a
Complications, <i>n</i> (%)	10 (32.3 %)	3 (9.7 %)	0.059 ^b
hematoma	1 (3.2 %)	3 (9.7 %)	0.612 ^b
seroma	2 (6.4 %)	—	—
wound edge separation	5 (19.2 %)	—	—
surgical site infection	1 (3.2 %)	—	—
Visual analogue scale, scores			
day 1	3 (2–4)	1 (1–2)	<0.001 ^a
day 3	2 (0.5–3)	1 (0–1)	0.006 ^a
day 5	1 (0–2)	0 (0–1)	0.042 ^a
day 7	0 (0–2)	0 (0–0.5)	0.083
day 10	0 (0–1)	0 (0–0)	0.047 ^a
day 14	0 (0–0)	0 (0–0)	0.079
day 21	0 (0–0)	0 (0–0)	1.000
Wound healing, days	24 (16–33)	35 (28–45)	0.002 ^a
Number of visits, <i>n</i>	4 (3–5)	7 (7–8)	<0.001 ^a
Return to daily physical activity, days	14 (11–16)	4 (3–4)	<0.001 ^a
SF-12 before surgery, scores			
physical health	46.7 (44.0–48.3)	43.7 (40.1–48.2)	0.137 ^a
mental health	46.2 (43.3–48.0)	45.4 (40.2–48.3)	0.607 ^a
SF-12 1 month after surgery, scores			
physical health	41.3 (41.0–41.9)	44.8 (44.3–45.3)	<0.001 ^a
mental health	42.0 (41.7–42.2)	44.8 (44.4–45.2)	
SF-12 3 months after surgery, scores			
physical health	45.6 (44.8–46.2)	45.5 (44.9–46.1)	1.000 ^a
mental health	45.4 (44.9–46.1)	45.5 (45.1–46.0)	0.905 ^a
SF-12 6 months after surgery, scores			
physical health	46.0 (45.8–46.2)	43.9 (43.7–44.1)	<0.001 ^a
mental health	46.0 (45.8–46.2)	43.8 (43.7–44.0)	
Recurrence, <i>n</i> (%)	0	5 (16.1 %)	0.053 ^b
<i>Average follow-up period, months, M ± SD</i>	13.0 ± 8.0	15.6 ± 5.3	0.178 ^a
Time to recurrence, months, <i>M</i> ± <i>SD</i>	—	4.6 ± 0.8	—

Note: LD — laser destruction; SF-12 — The 12-item Short Form Survey; *M* — mean; *SD* — standard deviation; the values highlighted in bold indicate statistical significance ($p < 0.05$); ^a — Mann – Whitney U-test; ^b — Fisher's exact test.

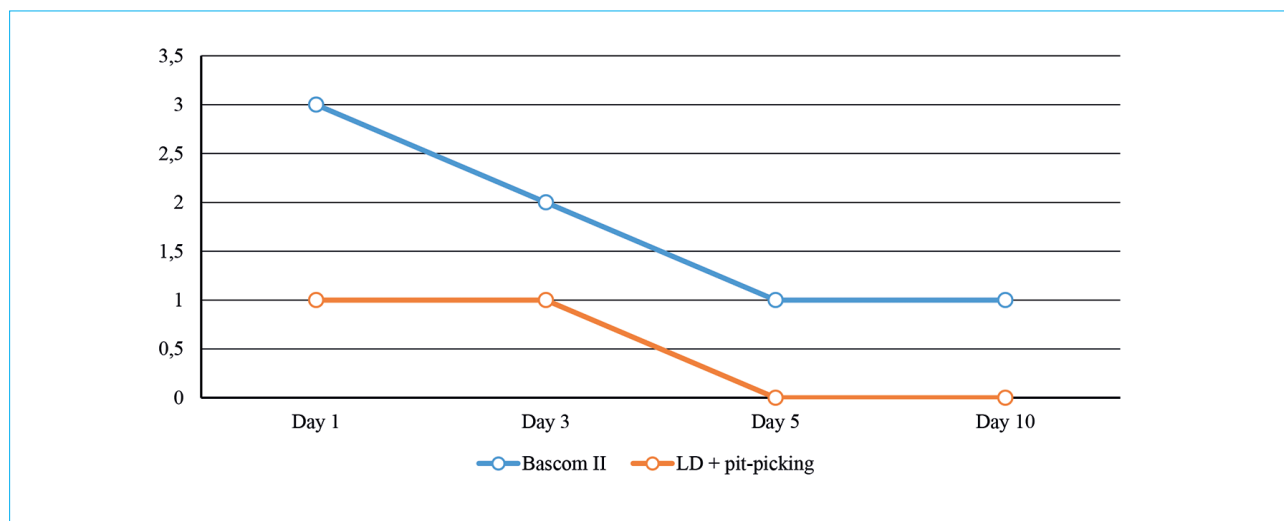


Figure 4. Visual analogue scale scores in the studied groups on days 1–10 of the postoperative period. LD — laser destruction

Table 3. Results of the SF-12 questionnaire over time by group

Groups	Indicators	Stages of observation				<i>p</i>
		before surgery	in 1 month	in 3 months	in 6 months	
Bascom II (<i>n</i> = 31)	SFpcs	46.7 (44.0–48.3)	41.3 (41.0–41.9)	45.6 (44.8–46.2)	46.0 (45.8–46.2)	$p < 0.001$ $p_{\text{before-1}} < 0.001^a$ $p_{1-3} < 0.001^a$ $p_{1-6} < 0.001^a$
	SFmcs	46.2 (43.3–48.0)	42.0 (41.7–42.2)	45.4 (44.9–46.1)	46.0 (45.8–46.2)	$p < 0.001$ $p_{\text{before-1}} < 0.001^a$ $p_{1-3} < 0.001^a$ $p_{1-6} < 0.001^a$
LD + pit- picking (<i>n</i> = 31)	SFpcs	43.7 (40.1–48.2)	44.8 (44.3–45.3)	45.5 (44.9–46.1)	43.9 (43.7–44.1)	$p < 0.001$ $p_{1-6} < 0.001^a$ $p_{\text{before-3}} = 0.026^a$ $p_{3-6} < 0.001^a$
	SFmcs	45.4 (40.2–48.3)	44.8 (44.4–45.2)	45.5 (45.1–46.0)	43.8 (43.7–44.0)	$p < 0.001$ $p_{1-6} < 0.001^a$ $p_{\text{before-6}} < 0.001^a$ $p_{3-6} < 0.001^a$

Note: SF-12 – The 12-item Short Form Survey; SFpcs – SF-12 physical component summary; SFmcs – SF-12 mental component summary; LD – laser destruction; ^a – Friedman test.

In the LD + pit-picking group, patients also reported improvements in physical and mental health indicators 6 months after treatment ($p < 0.001$). The average follow-up time was 13.0 ± 8.0 months in the Bascom II group and 15.6 ± 5.3 months in the LD + pit-picking group ($p = 0.178$).

Discussion

Currently, there is no generally accepted gold standard for the treatment of patients with pilonidal cysts in clinical practice. Traditional surgical methods, such as excision with open wound management, marsupialization, and primary midline closure, have historically formed the basis of surgical strategy and continue to do so today. Of these procedures, excision of pilonidal cysts with lateralization of the intergluteal cleft is the least traumatic and produces the most satisfactory results. According to the literature, the frequency of complications when using this approach does not exceed 14 %, and the probability of recurrence is less than 10 % [5–7]. However, these methods are associated with prolonged postoperative wound healing and significant limitations in patients' daily activities.

Over the past decade, minimally invasive surgical techniques have become increasingly popular.

Using laser technology to treat pilonidal sinus disease has several advantages over traditional excisional surgery, including an earlier return to physical activity, less pain during the early postoperative period, and fewer postoperative complications. However, this treatment method requires careful wound care during the postoperative period, which involves the patient's doctor or trained relatives. The relatively high recurrence rate is a key factor limiting the use of this method, as it does not allow for its recommendation as routine practice for all patients with this condition. From 2022 to 2023, European researchers published papers presenting the outcomes of treating patients with classic SiLaC technology. M. Dessily et al. reported that the healing rate and average healing time were 94 % and 19.5 ± 14.4 days, respectively. The recurrence rate was 15.2 %, comparable to our results, with an average time to recurrence of 193 ± 87 days [15]. In a multicenter study published by T. Sluckin et al., the overall success rate (wound healing and no recurrence) after the first laser destruction procedure was reported to be 66.2 %. Results comparable to ours in terms of the recurrence rate (LD + pit-picking group) after one SiLaC procedure were 26 %. Additionally, 7.4 % of patients experienced incomplete wound healing.

After the second and third procedures, the success rate increased to 98 % [9].

In a 2021 systematic review by I. Romic et al., 87 studies involving 971 patients undergoing laser treatment for pilonidal cysts were analyzed. The average procedure duration was 26 (6–65) minutes. The weighted average complication rate was 10 %, comparable to the results of our study. At a median follow-up period of 12 (7–25) months, primary healing was achieved in 917 (94.4 %) patients, and the weighted mean recurrence rate was 3.8 %. The authors note that the retrospective nature of the studies and the short follow-up period preclude an adequate meta-regression analysis [15].

Studies comparing the traditional Limberg and Karydakias flaps with the SiLaC technique produced results that did not align with our interim analysis findings. Contradictions with our data lie in the fact that the SiLaC method demonstrates results comparable to those of Limberg's plastic surgery in terms of postoperative wound healing, recurrence rate (8.3 vs. 4.3 %, respectively), and number of complications (20.83 vs. 12.8 %, respectively). Furthermore, the second study also found no statistically significant differences in complication and recurrence rates, which were observed only in the Karydakias flap group (6.3 vs. 3.2 %, respectively). The advantages of the SiLaC technique, consistent with our findings, included shorter operation time, reduced postoperative length of hospital stay, lower VAS pain scores, and an earlier return to daily physical activity [16, 17].

The surgical marsupialization of sinuses (pit-picking), described by M. Gips in 2008, is rarely used today as a standalone procedure despite its technical simplicity, as it requires careful patient selection [18]. I. Iesalnieks et al. analyzed a cohort of 157 patients who underwent pit-picking surgery alone between 2007 and 2010, finding a disease recurrence rate of 17 % within 7 months [11]. However, combining this method with laser ablation demonstrates high clinical efficacy and improved long-term outcomes. For instance, a 2023 retrospective study by N. Horesh et al. found a statistically significant difference in recurrence rates between patients who underwent trephine punch excision ($n = 130$) and those who underwent the same procedure combined with laser ablation ($p < 0.001$). Furthermore, logistic regression analysis confirmed that the addition of laser was significantly associated with a lower risk of recurrence (odds ratio — 0.23) [12].

In a Turkish study published in 2020, V.H. Yardimci compared patients with uncomplicated

pilonidal sinus disease (with a median follow-up of 25 months) who underwent either the Karydakias flap procedure ($n = 28$) or pit excision combined with sinus tract laser ablation ($n = 30$) using a 1,470 nm diode laser. Similar to our results, the pit excision combined with sinus tract laser ablation group experienced shorter surgery duration (15.1 vs. 36.4 min), less severe postoperative pain (mean VAS score of 2.1 vs. 4.4), and an earlier return to daily physical activity (2.6 vs. 12.8 days) compared to the Karydakias flap group. However, the recurrence rates were comparable between the two methods (3.3 % in the PE + LAT group and 3.6 % in the Karydakias flap group), which differs from the data obtained in our study [10].

The results of our study are consistent with literature data regarding the duration of surgery, postoperative bed days, frequency of complications, level of postoperative pain, and return to daily physical activity. The main difference in our study is the high recurrence rate (16.1 %) in the LD + pit-picking group. Additionally, a negative consequence was recorded for the first time in the laser destruction group: the need for longer medical observation and wound care. This is in contrast to the group that underwent Bascom II plastic surgery (7 vs. 4; $p < 0.001$). These findings are consistent with the SF-12 questionnaire results: the LD + pit-picking group showed statistically higher scores (in both physical and psychological components) in the early postoperative period (1 month). However, during long-term follow-up (6 months), a significant advantage in these parameters was observed in the Bascom II group. Although we found no significant difference in recurrence rates, a trend towards statistical significance was noted, indicating the need for further research to verify these data.

Conclusions

Laser ablation combined with pit-picking for pilonidal sinus disease demonstrates advantages in terms of a lower incidence of early postoperative complications and a faster recovery of patients' physical activity. However, this method is associated with prolonged outpatient care and a higher recurrence rate compared to the Bascom II technique. Further investigation of this technique in large-scale prospective randomized studies is warranted to substantiate the use of either method in the treatment of pilonidal disease.

References / Литература

1. *Zagryadskiy E.A.* Операция Bascom II (Cleft-Lift) при рецидиве эпителиального копчикового хода. *Колопроктология*. 2018;2S:18–8a. [Zagryadskiy E.A. Bascom II (Cleft-Lift) procedure for recurrent pilonidal sinus. *Koloproktologiya*. 2018;2S:18–8a. (In Russ.)].
2. *Harries R.L., Alqallaf A., Torkington J., Harding K.G.* Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease. *Int Wound J*. 2019;16(2):370–8. DOI: 10.1111/iwj.13042
3. *Iesalnieks I., Ommer A., Herold A., Doll D.* German national guideline on the management of pilonidal disease: Update 2020. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(8):2569–80. DOI: 10.1007/s00423-020-02060-1
4. *Stauffer V.K., Luedi M.M., Kauf P., Schmid M., Diekmann M., Wieferich K., et al.* Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Sci Rep*. 2018;8(1):3058. DOI: 10.1038/s41598-018-20143-4
5. *Bascom J.U.* Repeat pilonidal operations. *Am J Surg*. 1987;154(1):118–22. DOI: 10.1016/0002-9610(87)90300-x
6. *Ojo D., Flashman K., Thomas G., Tozer P., Senapati A.* Cleft closure (the Bascom cleft lift) for 714 patients-treatment of choice for complex and recurrent pilonidal disease (a cohort study). *Colorectal Dis*. 2023;25(9):1839–43. DOI: 10.1111/codi.16688
7. *Immerman S.C.* The Bascom cleft lift as a solution for all presentations of pilonidal disease. *Cureus*. 2021;13(2):e13053. DOI: 10.7759/cureus.13053
8. *Immerman S.C.* Patient satisfaction after the cleft-lift procedure. *Cureus*. 2021;13(9):e17686. DOI: 10.7759/cureus.17686
9. *Sluckin T.C., Hazen S.J.A., Smeenk R.M., Schouten R.* Sinus laser-assisted closure (SiLaC®) for pilonidal disease: Results of a multicentre cohort study. *Tech Coloproctol*. 2022;26(2):135–41. DOI: 10.1007/s10151-021-02550-4
10. *Yardimci V.H.* Outcomes of two treatments for uncomplicated pilonidal sinus disease: Karydakias flap procedure and sinus tract ablation procedure using a 1,470 nm diode laser combined with pit excision. *Lasers Surg Med*. 2020;52(9):848–54. DOI: 10.1002/lsm.23224
11. *Iesalnieks I., Deimel S., Kienle K., Schlitt H.J., Zülke C.* Pit-picking-Operation bei Patienten mit Sinus pilonidalis [Pit-picking surgery for pilonidal disease]. *Chirurg*. 2011;82(10):927–31. DOI: 10.1007/s00104-011-2077-9
12. *Horesch N., Maman R., Zager Y., Anteby R., Wexler Y., Carter D., et al.* Surgical outcomes of minimally invasive trephine surgery for pilonidal sinus disease with and without laser therapy: A comparative study. *Tech Coloproctol*. 2023;28(1):13. DOI: 10.1007/s10151-023-02897-w
13. *Wang X., Ji X.* Sample size estimation in clinical research: From randomized controlled trials to observational studies. *Chest*. 2020;158(1S):S12–20. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.010
14. *Dessily M., Dziubeck M., Chahidi E., Simonelli V.* The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: Long-term outcomes of a single institution prospective study. *Tech Coloproctol*. 2019;23(12):1133–40. DOI: 10.1007/s10151-019-02119-2
15. *Romic I., Augustin G., Bogdanic B., Bruketa T., Moric T.* Laser treatment of pilonidal disease: A systematic review. *Lasers Med Sci*. 2022;37(2):723–32. DOI: 10.1007/s10103-021-03379-x
16. *Akyol H.* Sinus laser therapy versus Karydakias flap procedure in the management of pilonidal sinus disease: A comparative analysis of intraoperative parameters and post-operative outcome. *Tech Coloproctol*. 2024;29(1):26. DOI: 10.1007/s10151-024-03058-3
17. *Algazar M., Zaitoun M.A., Khalil O.H., Abdalla W.M.* Sinus laser closure (SiLaC) versus Limberg flap in management of pilonidal disease: A short-term non-randomized comparative prospective study. *Asian J Surg*. 2022;45(1):179–83. DOI: 10.1016/j.asjsur.2021.04.026
18. *Gips M., Melki Y., Salem L., Weil R., Sulkes J.* Minimal surgery for pilonidal disease using trephines: Description of a new technique and long-term outcomes in 1,358 patients. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(11):1656–63. DOI: 10.1007/s10350-008-9329-x

Information about the authors

Petr V. Tsarkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tsarkov@kkmx.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Darya D. Shlyk — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shlikdarya@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Dorzhi V. Erdyneev* — Resident of the Department of Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: erdyneevdorzhi@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9073-3869>

Сведения об авторах

Царьков Петр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: tsarkov@kkmx.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-6821>

Шлык Дарья Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: shlikdarya@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9232-6520>

Эрдынеев Доржи Вячеславович* — аспирант кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: erdyneevdorzhi@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9073-3869>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Artem A. Pozdnyakov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the A.M. Dykhno Department of Hospital Surgery with a Course of Continuing Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.
Contact information: artem-ark@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2815>

Maxim V. Zubenkov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Proctology Center, Global Clinic Medical Center.
Contact information: zubenkovmaxim@rambler.ru;
603089, Nizhny Novgorod, Poltavskaya str., 39.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4033-6468>

Konstantin V. Modin — Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Pyataya Tochka Medical Center.
Contact information: Tigr72@mail.ru;
692756, Artem, Zarechnaya str., 9/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3177-840X>

Alexander V. Shcheglovsky — Surgeon, Coloproctologist, Pyataya Tochka Medical Center.
Contact information: alexdockvmf@mail.ru;
692756, Artem, Zarechnaya str., 9/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5217-1176>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Tsarkov P.V., Shlyk D.D., Erdyneev D.V., Pozdnyakov A.A. Zubenkov M.V., Modin K.V., Shcheglovsky A.V.

Collection and processing of the material: Shlyk D.D., Erdyneev D.V., Pozdnyakov A.A. Zubenkov M.V., Modin K.V., Shcheglovsky A.V.

Statistical processing: Erdyneev D.V.

Writing of the text: Erdyneev D.V., Shlyk D.D.

Editing: Tsarkov P.V.

Proof checking and approval with authors: Shlyk D.D., Erdyneev D.V.

Поздняков Артем Аркадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Контактная информация: artem-ark@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7441-2815>

Зубенков Максим Владимирович — кандидат медицинских наук, руководитель центра проктологии, ООО Медицинский центр «Глобал клиник».

Контактная информация: zubenkovmaxim@rambler.ru;
603089, г. Нижний Новгород, ул. Полтавская, 39.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4033-6468>

Модин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, главный врач клиники, ООО Медицинский центр «Пятая точка».

Контактная информация: Tigr72@mail.ru;
692756, г. Артем, ул. Заречная, 9/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3177-840X>

Щегловский Александр Валерьевич — хирург, колопроктолог, ООО Медицинский центр «Пятая точка».

Контактная информация: alexdockvmf@mail.ru;
692756, г. Артем, ул. Заречная, 9/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5217-1176>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Царьков П.В., Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В., Поздняков А.А., Зубенков М.В., Модин К.В., Щегловский А.В.

Сбор и обработка материалов: Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В., Поздняков А.А., Зубенков М.В., Модин К.В., Щегловский А.В.

Статистическая обработка: Эрдынеев Д.В.

Написание текста: Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В.

Редактирование: Царьков П.В.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Шлык Д.Д., Эрдынеев Д.В.

Submitted: 16.10.2025 Accepted: 23.12.2025 Published: 26.02.2026
Поступила: 16.10.2025 Принята: 23.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026



Возможности эндоскопического исследования для оценки динамики восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у пациентки с целиакией

А.О. Хихлова^{1,2*}, Г.М. Хусаинова^{1,2}, А.А. Саенко², Е.Р. Олевская^{1,2},
А.И. Долгушина², С.Ю. Белоусов¹

¹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение пациента с кишечными и внекишечными проявлениями целиакии, а также проиллюстрировать возможности эндоскопической диагностики в оценке степени восстановления слизистой оболочки тонкой кишки на фоне безглютеновой диеты.

Основные положения. Терапевтическая цель применения безглютеновой диеты при целиакии заключается в достижении восстановления слизистой оболочки тонкой кишки. Этот процесс происходит медленно и регистрируется лишь у трети пациентов. У пациентки 30 лет с симптомами диспепсии, анемией и подозрением на локализованную склеродермию при эзофагогастродуоденоскопии выявлены эндоскопические признаки энтеропатии, характерной для целиакии: отсутствие кишечных ворсинок, сглаженность складок, мозаичность слизистой оболочки; морфологически подтверждена тотальная атрофия ворсин Marsh 3C, получена серологическая верификация диагноза. Спустя 2,5 года на фоне приверженности строгой безглютеновой диете обнаружено полное восстановление слизистой оболочки — появление складок, наличие ворсинок на всем протяжении, отсутствие мозаичного рельефа.

Заключение. Достижение и контроль ремиссии целиакии играют важную роль в стратегии лечения пациентов. Диета с полной элиминацией глютена продемонстрировала получение успешного результата в ожидаемые сроки. На сегодняшний день эндоскопические технологии, включая улучшенное изображение, увеличение, узкий спектр, и использование прогностических классификаций тяжести атрофии обладают большой диагностической ценностью в оценке восстановления слизистой оболочки тонкой кишки.

Ключевые слова: целиакия, безглютеновая диета, восстановление слизистой оболочки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Хихлова А.О., Хусаинова Г.М., Саенко А.А., Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Белоусов С.Ю. Возможности эндоскопического исследования для оценки динамики восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у пациентки с целиакией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):58–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-58-65>

The Role of Endoscopy in Assessing Small Intestine Mucosal Recovery in Patient with Celiac Disease

Alina O. Khikhlova^{1,2*}, Guzel M. Khusainova^{1,2}, Anna A. Saenko², Elena R. Olevskaya^{1,2},
Anastasia I. Dolgushina², Stanislav Yu. Belousov¹

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of celiac disease with intestinal and extraintestinal manifestations, as well as demonstrate the possibilities of endoscopic diagnosis in assessing the mucosal recovery of the small intestine on a gluten-free diet.

Key points. Celiac disease is a genetically determined disease of the small intestine with a wide range of intestinal and extraintestinal clinical manifestations associated with gluten intake. The main treatment strategy for this disease is strict adherence to a gluten-free diet. The therapeutic goal of a gluten-free diet is to achieve healing of the small intestinal mucosa, which occurs slowly and, according to research, is recorded in only a third of patients. Celiac disease was revealed during esophagogastroduodenoscopy in 30-year-old female patient with symptoms of dyspepsia, anemia and suspected localized scleroderma, morphologically confirmed total atrophy of Marsh 3C villi, and received serological verification of the diagnosis. Two and a half years later complete mucosal recovery was detected on strict gluten-free diet.

Conclusions. Achieving and controlling remission of celiac disease has important role in the treatment strategy of patients. The gluten-free diet has demonstrated successful results within the expected timeframe. Today, modern endoscopic technologies and use of prognostic classifications of the severity of atrophy have great diagnostic value in assessing the mucosal recovery of small intestine.

Keywords: celiac disease, gluten-free diet, mucosal recovery

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

For citation: Khikhlova A.O., Khusainova G.M., Saenko A.A., Olevskaya E.R., Dolgushina A.I., Belousov S.Yu. The Role of Endoscopy in Assessing Small Intestine Mucosal Recovery in Patient with Celiac Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):58–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-58-65>

Введение

Целиакия является генетически детерминированным заболеванием тонкой кишки, ассоциированным с наличием гаплотипов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8, употреблением глютена и развитием иммуноопосредованного воспаления слизистой оболочки тонкой кишки, и характеризуется широким спектром кишечных и внекишечных клинических проявлений [1, 2]. Глобальная распространенность целиакии варьирует в зависимости от метода верификации заболевания от 0,7 % на основании результатов гистологического исследования до 1,4 % по данным серологической диагностики [3].

В настоящее время основным методом лечения данного заболевания является строгое соблюдение безглютеновой диеты [4, 5]. При этом главной целью терапии глютеновой энтеропатии, согласно рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии по диагностике и лечению целиакии, является восстановление слизистой оболочки тонкой кишки [5]. Однако достижение гистологической ремиссии на фоне безглютеновой диеты зависит от возраста пациента и часто не коррелирует с клиническим и серологическим ответами. Так, по данным P. Wahab et al., восстановление слизистой оболочки тонкой кишки наблюдалось у 95 % детей в течение 2 лет после начала безглютеновой диеты [6]. У взрослых гистологическая ремиссия фиксируется лишь у 34 % пациентов через 2 года и у 66 % спустя 5 лет диетотерапии [5].

Целью демонстрации клинического наблюдения является описание конкретного случая от манифестации целиакии с желудочно-кишечными и нетипичными кожными проявлениями до успешного восстановления слизистой оболочки тонкой кишки на фоне безглютеновой диеты у взрослого пациента.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 30 лет, в июне 2021 г. впервые отметила появление тошноты, боли в эпигастральной области, усиливающихся после приема пищи, головокружения без потери сознания и снижение массы тела с 52 до 49 кг. За медицинской помощью не обращалась. В это же время впервые на коже передней поверхности голени появились плотные очаги, в области которых периодически

отмечалась локальная гиперемия кожных покровов. С ноября 2021 г. пациентку вновь стала беспокоить тошнота, периодически рвота и снижение массы тела до 43 кг. С данными жалобами она обратилась к терапевту по месту жительства, состояние было расценено как «диспепсия неуточненная, локализованная склеродермия». С целью исключения системных заболеваний соединительной ткани, паранеопластического синдрома в январе 2022 г. пациентка осмотрена ревматологом ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

При объективном осмотре: пациентка астенического телосложения, пониженного питания (индекс массы тела 17 кг/м²). Обращало на себя внимание наличие плотных очагов эритематозно-сквамозного характера с оттенком желтого цвета на передней поверхности голени размерами до 5 см (рис. 1).

При лабораторном обследовании выявлена железодефицитная анемия легкой степени (гемоглобин — 113 г/л, ферритин — 4,4 мкг/л,

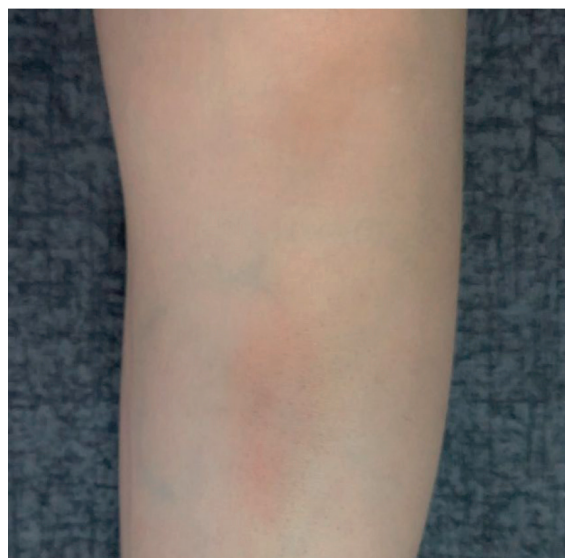


Рисунок 1. Плотные очаги эритематозно-сквамозного характера с оттенком желтого цвета на коже передней поверхности голени размерами до 5 см

сывороточное железо — 5,8 мкмоль/л, фолиевая кислота и витамин B₁₂ в пределах референсных значений), концентрация общих иммуноглобулинов А, М, G, антител к двуспиральной ДНК и циркулирующих иммунных комплексов в пределах референсных значений, ANA-профиль отрицательный.

Пациентке выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с использованием эндоскопа Olympus HQ 190, видеосистема EVIS EXERA III. Патологии слизистой оболочки пищевода не выявлено. При осмотре тела желудка выявлена гладкая, бледно-розовой окраски слизистая оболочка с равномерным распределением собирательных венул и очагами атрофии в антральном отделе желудка. Слизистая оболочка луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки на всем протяжении имела бледно-розовую окраску, мозаичность

и выраженные борозды (рис. 2). Складки сглаженные, имели зубчатый вид за счет борозд и участков атрофии (рис. 3). Кишечные ворсинки отсутствовали, при осмотре микрорельефа слизистой оболочки кишки с улучшенной визуализацией (в режиме узкого спектра NBI с двойным увеличением Dual Focus) был выявлен III тип архитектоники по классификации Bonatto, признаки тотальной атрофии ворсин по шкале Gulati — 2 балла (рис. 4) [7, 8].

По результатам ЭГДС определены эндоскопические признаки гастрита с очаговой фовеолярной гиперплазией и энтеропатии, характерной для целиакии. Выполнена биопсия из желудка, луковицы и нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки.

В заключении гистологического исследования: хронический умеренно выраженный неактивный атрофический гастрит антрального отдела с очаговой полной кишечной метаплазией; хронический слабо выраженный неактивный поверхностный гастрит тела. Хронический выраженный низкоактивный атрофический дуоденит с признаками энтеропатии тип Marsh 3C, Grade B2, Type 3 (рис. 5).

Пациентка осмотрена гастроэнтерологом, рекомендована серологическая диагностика целиакии, по результатам которой выявлены антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA более 200 Ед/л (норма — менее 10), антитела к эндомизию IgA 1:640 (норма — менее 1:5). На основании полученных данных установлен диагноз «целиакии взрослых». Дерматологом диагностирован липоидный некробиоз на основании характерной клинической картины. Учитывая известную ассоциацию данного дерматоза с нарушениями углеводного обмена и аутоиммунной патологией щитовидной железы, пациентке было проведено дополнительное лабораторное обследование. Уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина, тиреотропный гормон, свободный тироксин, антитела к тиреопероксидазе

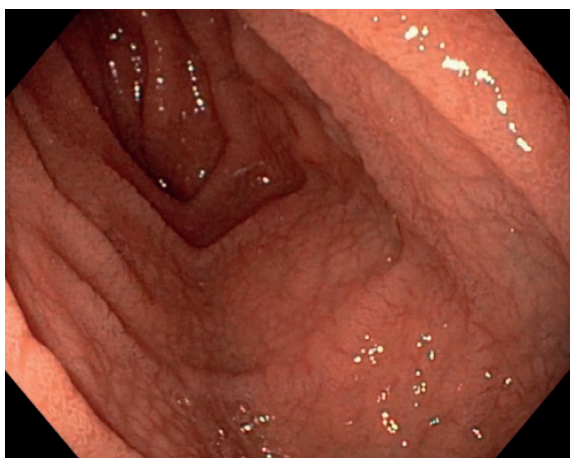


Рисунок 2. Мозаичная слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки со сглаженными складками

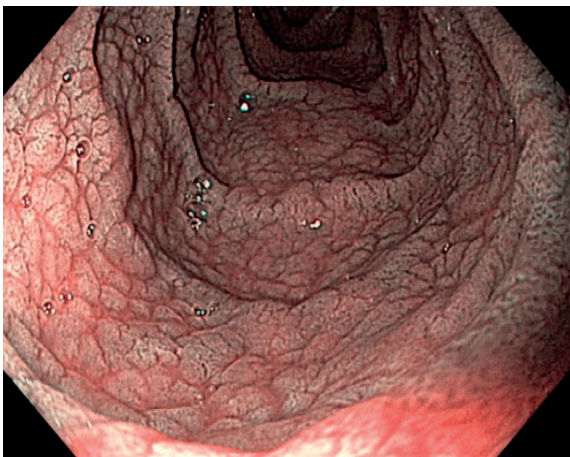


Рисунок 3. Мозаичность слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и зубчатость складок (осмотр в NBI)

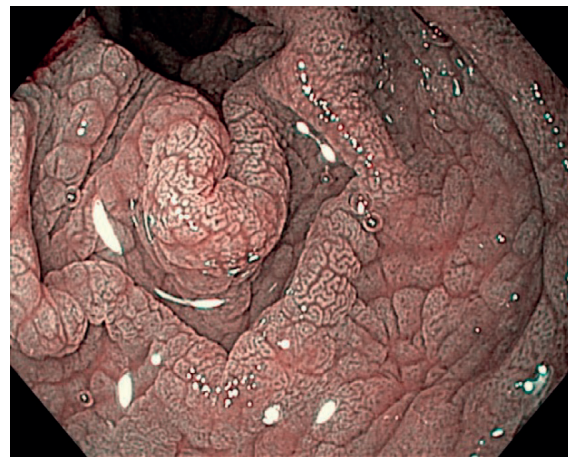


Рисунок 4. Мозаичность и отсутствие кишечных ворсинок — III тип по классификации Bonatto (осмотр в NBI)

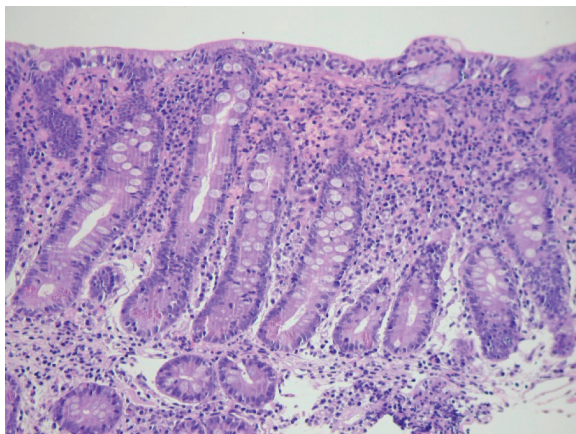


Рисунок 5. Микроскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки до начала безглютеновой диеты. Тотальная атрофия ворсин, гиперплазия и удлинение крипт, множественные интраэпителиальные лимфоциты

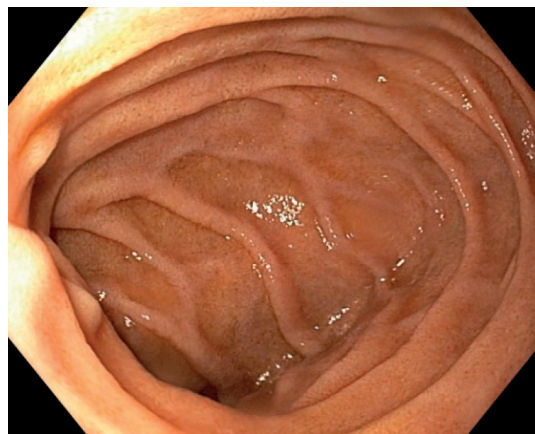


Рисунок 6. Восстановление рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне безглютеновой диеты

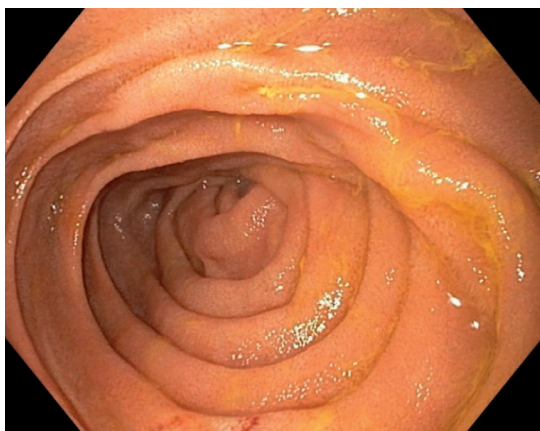


Рисунок 7. Появление складок и ворсинчатого аппарата двенадцатиперстной кишки

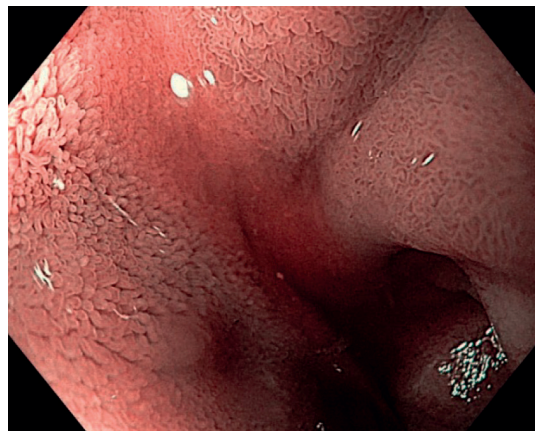


Рисунок 8. Появление ворсинок в луковице двенадцатиперстной кишки на фоне безглютеновой диеты (осмотр в NBI)

были в пределах референсных значений. От патогистологического подтверждения диагноза пациентка отказалась.

Пациентке объяснена безглютеновая диета и рекомендовано ее строгое соблюдение.

Спустя год проведена оценка приверженности лечению по Celiac Disease Adherence Test (CDAT) и шкале Biagi. CDAT — стандартизированный опросник для количественной оценки соблюдения диеты, разработанный Leffler et al., включающий 7 вопросов о пищевом поведении, симптомах, самооэффективности и психосоциальных аспектах, связанных с жизнью на диете, где наличие суммарного балла более 13 указывает на худшее соблюдение диеты [9]. Шкала Biagi — это сверхкороткий инструмент скрининга для быстрой проверки соблюдения диеты, состоящий из 4 вопро-

сов об осведомленности пациента о содержании глютена в продуктах и пищевых привычках, где 3–4 балла означает строгое соблюдение диеты [9]. По опроснику CDAT зафиксировано 11 баллов, и шкале Biagi — 3 балла, что определяло высокую комплаентность пациентки к диетическим рекомендациям. На фоне полного исключения глютена пациентка отметила положительную клиническую динамику — отсутствие симптомов диспепсии, редкое появление болей в животе, повышение массы тела на 5 кг, уменьшение плотности и гиперемии измененных участков кожи на голенях. В апреле 2022 г. определен нормальный уровень антител к тканевой трансглутаминазе IgA, составивший 3,25 Ед/л (норма — менее 10).

Спустя 2,5 года была выполнена контрольная ЭГДС, по результатам которой в пищеводе

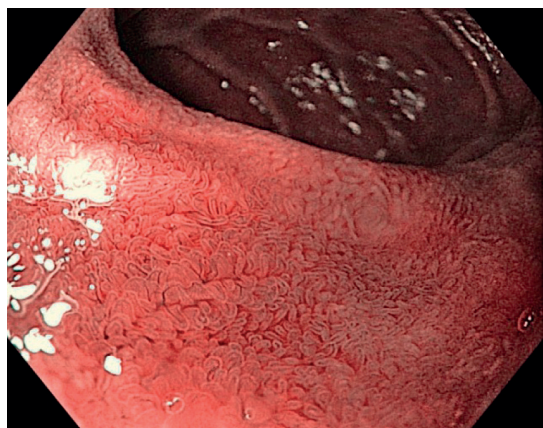


Рисунок 9. Ворсинки нормальной высоты и формы в нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки (осмотр в NBI с двойным увеличением)

и желудке не выявлено дополнительных изменений в сравнении с предыдущим осмотром. При исследовании двенадцатиперстной кишки обращало внимание появление складок, изменение рельефа слизистой оболочки в виде наличия ворсинок на всем протяжении, отсутствие мозаичности и борозд — нормальная архитектура (0-й тип) по классификации Bonatto, признаки нормы по шкале Gulati — 0 баллов (рис. 6–9). Оценка приверженности безглютеновой диете с использованием опросников CDAT и Biagi по-прежнему демонстрировала хорошие показатели.

При гистологическом исследовании верифицирован хронический слабовыраженный диффузный низкоактивный дуоденит (рис. 10).

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует манифестацию целиакии во взрослом возрасте со множественными проявлениями, как частыми, в виде потери веса и железодефицитной анемии, так и нечастыми, к которым можно отнести поражение кожи. Хотя классически липодный некробиоз (ЛН) ассоциируется с сахарным диабетом (СД) (предшествует СД в 14 % случаев, возникает синхронно в 24 % и манифестирует на фоне уже установленного диагноза СД в 62 % случаев), наличие данного дерматоза требует исключения и других заболеваний: нарушение функции щитовидной железы, воспалительные заболевания кишечника, саркоидоз, ревматические заболевания. По данным литературы, при наличии симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с ЛН необходимо проведение серологического скрининга на целиакию [10]. Согласно рекомендациям, ЛН часто устанавливается клинически, однако для исключения схожих заболеваний (кольцевидная гранулема, некротическая

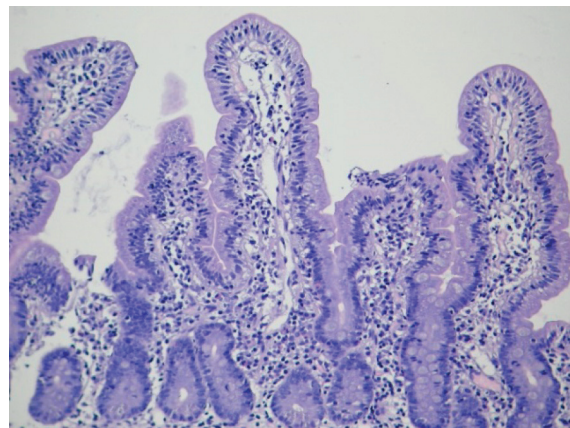


Рисунок 10. Микроскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне безглютеновой диеты. Появление ворсинок, укорочение крипт, одиночные интраэпителиальные лимфоциты ($\times 100$, окраска гематоксилином и эозином)

ксантогранулема) предпочтительно проведение биопсии. В нашем случае биопсия кожи не проводилась в связи с нежеланием пациентки проходить инвазивную процедуру, в связи с чем диагноз установлен на основании характерной клинической картины. Учитывая отсутствие у нашей пациентки нарушения углеводного обмена, функции щитовидной железы, ревматических заболеваний и наличия верифицированной целиакии, представляется обоснованным рассматривать выявленное поражение кожи как одно из возможных внекишечных проявлений глютеновой энтеропатии [10, 11].

Следует отметить, что в 60–70 % случаев глютеновую энтеропатию выявляют у представителей женского пола [12].

Несмотря на то что основой лечения целиакии является строгое соблюдение безглютеновой диеты, вопросы приверженности и контроля за эффективностью исключения глютена часто вызывают сложности на этапе ведения данных пациентов [13]. Терапевтическая цель безглютеновой диеты заключается в достижении нормализации архитектуры слизистой оболочки тонкой кишки (Marsh 0), частота которой при целиакии в среднем около 36 % в общей популяции пациентов, при этом наблюдаются значительные различия между детьми и взрослыми, а также в зависимости от строгости соблюдения диеты [14, 15].

Известно, что восстановление слизистой оболочки тонкой кишки на фоне безглютеновой диеты происходит медленно, помимо этого гистологические проявления глютеновой энтеропатии могут сохраняться у части взрослых в течение последующего наблюдения на протяжении 5 лет [1]. Неполное восстановление слизистой оболочки при целиакии прежде всего связывают с постоянным непреднамеренным потреблением глютена, несмотря

на строгую безглютеновую диету. На сегодняшний день «безопасным» уровнем содержания глютена в пище принято считать не более 20 его частей на миллион частей продукта [16]. Однако проблема перекрестного загрязнения глютеном продуктов питания распространена. В исследованиях частота обнаружения «глутенизации» варьирует от 25 до 89 % [17]. Это связано с питанием в общественных местах, где глютеносодержащие и безглютеновые продукты питания обрабатываются в одной и той же среде и применяются обычные методы очистки, а также с недостаточным контролем за производством безглютеновых продуктов [13]. Другая причина отсутствия восстановления слизистой оболочки может быть связана с длительным поддержанием активации иммунной системы независимо от присутствия [1].

R. Nemteanu et al. сообщили, что возраст пациентов менее 35 лет (ОШ = 2,05; 95% ДИ: 1,059–4,393; $p = 0,034$) и полная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки (ОШ = 8,503; 95% ДИ: 1,590–45,478; $p = 0,007$) были независимыми факторами риска неспособности добиться восстановления слизистой оболочки тонкой кишки после 12 месяцев безглютеновой диеты [14]. Однако представленный клинический случай демонстрирует восстановление структуры слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что мы связываем с высокой приверженностью пациентки к безглютеновой диете.

В этой связи нам представляется особенно значимой в ведении данных пациентов оценка приверженности безглютеновой диете. Стандартизованная диетологическая оценка, проводимая специалистом-диетологом и включающая подробный анализ потребляемых продуктов, является важной и должна применяться у пациентов на начальных этапах терапии [18]. Опросник CDAT, учитывающий пять наиболее важных аспектов соблюдения диеты (возникновение симптомов, осведомленность пациента о заболевании, уверенность в эффективности лечения, мотивирующие факторы соблюдения диеты и самооценка приверженности диете), принят за скрининговый. CDAT не демонстрирует корреляционной связи с гистологическими и серологическими показателями [18]. По данным систематического обзора, тест Biagi был признан предпочтительным инструментом для оценки соблюдения безглютеновой диеты по сравнению с CDAT [8]. Суммарные баллы опросников у нашей пациентки, мотивированной на получение хороших результатов лечения, показали отличную приверженность строгой безглютеновой диете. Однако многие авторы сообщают, что в настоящее время значительная часть взрослых пациентов с целиакией (до 50 %) не соблюдает диету в полной мере, и знания пациентов о содержании глютена в продуктах питания, как правило, плохие [18].

Вместе с клиническим улучшением была достигнута нормализация уровня антител к тканевой

трансглутаминазе IgA. Как известно, сероконверсия увеличивает вероятность восстановления слизистой оболочки тонкой кишки, но не отражает адекватное соблюдение диеты и не всегда коррелирует с гистологической ремиссией [19, 20].

На сегодняшний день биопсия считается золотым стандартом для оценки восстановления слизистой оболочки и рекомендована не ранее чем через 2 года после начала безглютеновой диеты [21]. Оптимальная стратегия биопсии при ЭГДС в данном случае должна включать не менее 4 биоптатов (2 — со слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и 2 — в нисходящем отделе двенадцатиперстной кишки), поскольку атрофия ворсин может иметь очаговое распределение или быть ограничена исключительно луковицей двенадцатиперстной кишки, известной как ультракороткая целиакия [3].

Развитие технологий эндоскопического осмотра, безусловно, улучшает диагностику целиакии, по данным исследований — от 78 % при стандартной эндоскопии в белом свете до 91 % при водной иммерсионной визуализации ворсинчатого аппарата кишки и до 99 % при хромоэндоскопии с витальным красителем или увеличительной узкоспектральной эндоскопии [22]. M. Scheppach et al. разработали алгоритм искусственного интеллекта для обнаружения атрофии ворсинок, который значительно превзошел экспертов в диагностике целиакии при проведении ЭГДС [23].

Использование эндоскопических классификаций Bonatto и Gulati на основе хромоэндоскопии и увеличительной эндоскопии, коррелирующих с гистопатологическими изменениями, дает возможность выполнить оптическую биопсию и прицельный забор материала из измененных участков, позволяет стадировать выраженность атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и отслеживать динамику заболеваний. Нормальная морфология ворсинок может быть уверенно диагностирована благодаря высокой отрицательной прогностической ценности (97,71 %) шкалы Gulati, что позволяет избежать текущей стратегии множественной биопсии [8]. В нашем клиническом наблюдении III тип архитектоники по классификации Bonatto и 2 балла по Gillati соответствовали гистологически верифицированной тяжелой атрофии ворсин тонкой кишки Marsh 3C, так же как и в динамике 0-й тип подтвердил норму ворсин.

Большинство авторов подчеркивают, что контроль состояния слизистой оболочки тонкой кишки крайне важен. В многочисленных исследованиях подтверждено, что восстановление слизистой оболочки снижает долгосрочный риск других осложнений, таких как злокачественные лимфопролиферативные новообразования, заболевания печени, остеопороз, микроцитарная анемия, психиатрические заболевания, нарушение репродуктивной функции и аутоиммунные заболевания [24]. Особую актуальность верификация восстановления

ворсинчатого аппарата тонкой кишки у нашей пациентки приобретает в аспекте прегравидарной подготовки. Сообщается, что риск неблагоприятных исходов беременности при достижении ремиссии целиакии значительно снижается [25].

На данный момент основной задачей в ведении нашей пациентки является поддержание ремиссии, которая напрямую зависит от приверженности к безглютеновой диете.

Литература / References

- Bernardes C. Mucosal healing in celiac disease: A necessary or unrealistic goal? *GE Port J Gastroenterol*. 2020;27(5):299–301. DOI: 10.1159/000507965
- Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94–107. [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(3):94–107. (In Russ.)].
- Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H., et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–36. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
- Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125
- Rubio-Tapia A., Hill I.D., Semrad C., Kelly C.P., Greer K.B., Limketkai B.N., et al. American College of Gastroenterology guidelines update: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59–76. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075
- Wahab P.J., Meijer J.W.R., Mulder C.J.J. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: Slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(3):459–63. DOI: 10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9
- Bonatto M.W., Kotze L., Orlandoski M., Tsuchiya R., de Carvalho C.A., Lima D., et al. Endoscopic evaluation of celiac disease severity and its correlation with histopathological aspects of the duodenal mucosa. *Endosc Int Open*. 2016;4(7):E767–77. DOI: 10.1055/s-0042-108190
- Gulati S., Emmanuel A., Ong M., Pavlidis P., Patel M., El-Menabawy T., et al. Near-focus narrow-band imaging classification of villous atrophy in suspected celiac disease: Development and international validation. *Gastrointest Endosc*. 2021;94(6):1071–81. DOI: 10.1016/j.gie.2021.06.031
- Ribeiro C.S., Uenishi R.H., Domingues A.S., Nakano E.Y., Botelho R.B.A., Raposo A., et al. Gluten-free diet adherence tools for individuals with celiac disease: A systematic review and meta-analysis of tools compared to laboratory tests. *Nutrients*. 2024;16(15):2428. DOI: 10.3390/nu16152428
- Lepe K., Riley C.A., Hashmi M.F., Salazar F.J. Necrobiosis lipidica. 2024 Jun 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Ionescu C., Petca A., Dumitraşcu M.C., Petca R.C., Ionescu Miron A.I., Şandru F. The intersection of dermatological dilemmas and endocrinological complexities: Understanding necrobiosis lipidica — a comprehensive review. *Biomedicine*. 2024;12(2):337. DOI: 10.3390/biomedicine12020337
- Dhalwani N.N., West J., Sultan A.A., Ban L., Tata L.J. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1267–74. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.025
- Vargas F.M., Cardoso L.T., Didoné A., Lima J.P.M., Venzke J.G., de Oliveira V.R. Celiac disease: Risks of cross-contamination and strategies for gluten removal in food environments. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(2):124. DOI: 10.3390/ijerph21020124
- Nemteanu R., Danciu M., Clim A., Gîrleanu I., Ciortescu I., Gheorghe L., et al. Predictors of slow responsiveness and partial mucosal recovery in adult patients with celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16(2):194–202. DOI: 10.22037/ghfbb.v16i2.2734
- Szakács Z., Mátrai P., Hegyi P., Szabó I., Vincze Á., Balaskó M., et al. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187526. DOI: 10.1371/journal.pone.0187526
- Tye-Din J.A. Evolution in coeliac disease diagnosis and management. *JGH Open*. 2024;8(7):e13107. DOI: 10.1002/jgh3.13107
- Stefanolo J.P., Tálamo M., Dodds S., de la Paz Temprano M., Costa A.F., Moreno M.L., et al. Real-world gluten exposure in patients with celiac disease on gluten-free diets, determined from gliadin immunogenic peptides in urine and fecal samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):484–91.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.038
- Gładys K., Dardzińska J., Guzek M., Adrych K., Malgorzewicz S. Celiac dietary adherence test and standardized dietician evaluation in assessment of adherence to a gluten-free diet in patients with celiac disease. *Nutrients*. 2020;12(8):2300. DOI: 10.3390/nu12082300
- Silvester J.A., Kurada S., Szwajcer A., Kelly C.P., Leffer D.A., Duerksen D. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent villous atrophy on gluten-free diets: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(3):689–701.
- Rubio-Tapia A., Rahim M.W., See J.A., Lahr B.D., Wu T.T., Murray J.A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412–20. DOI: 10.1038/ajg.2010.10
- Freeman H.J. Dietary compliance in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(15):2635–9. DOI: 10.3748/wjg.v23.i15.2635
- Shiha M.G., Yusuf A., Sanders D.S. Role of endoscopy in the diagnosis of coeliac disease: A narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:51. DOI: 10.21037/tgh-23-122
- Scheppach M.W., Rauber D., Stallhofer J., Muzalyova A., Otten V., Manzeneder C., et al. Detection of duodenal villous atrophy on endoscopic images using a deep learning algorithm. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(5):911–6. DOI: 10.1016/j.gie.2023.01.006
- Lebwohl B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8
- Galron E., Boyarsky R., Solt I., Ben David C., Gal E. Interactions between celiac disease and pregnancy: Literature review. *Isr Med Assoc J*. 2023;25(12):830–5.

Сведения об авторах

Хихлова Алина Олеговна* — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alina_hihlova@mail.ru;
454076, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Хусаинова Гузель Мидхатовна — кандидат медицинских наук, врач-ревматолог, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: husainovagm@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Саенко Анна Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru;
454076, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Олевская Елена Рафаиловна — доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: endo74@mail.ru;
454080, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454076, г. Челябинск, ул. Тарасова, 40.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Белоусов Станислав Юрьевич — врач-патологоанатом отделения клинической патоморфологии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: nahtap@rambler.ru;
454080, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-5010>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Хихлова А.О., Олевская Е.Р.

Участие в ведении пациента, диагностике и лечении:

Хихлова А.О., Хусаинова Г.М., Саенко А.А., Белоусов С.Ю.

Сбор и обработка материала: Хихлова А.О.

Написание текста: Хихлова А.О., Хусаинова Г.М., Саенко А.А.

Редактирование: Олевская Е.Р., Долгушина А.И.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Хихлова А.О.

Information about the authors

Alina O. Khikhlova* — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Teaching Assistant of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University.

Contact information: alina_hihlova@mail.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Guzel M. Khusainova — Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Associate Professor, Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: husainovagm@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Anna A. Saenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: anna-selyanina@mail.ru;
454141, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Elena R. Olevskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Professor of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University.

Contact information: endo74@mail.ru;
454080, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Stanislav Yu. Belousov — Physician at the Department of Clinical Patomorphology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: nahtap@rambler.ru;
454080, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-5010>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Khikhlova A.O., Olevskaya E.R.

Participation in patient management, diagnosis and treatment:

Khikhlova A.O., Khusainova G.M., Saenko A.A., Belousov S.Yu.

Collection and processing of the material: Khikhlova A.O.

Writing of the text: Khikhlova A.O., Khusainova G.M., Saenko A.A.

Editing: Olevskaya E.R., Dolgushina A.I.

Proof checking and approval with authors: Khikhlova A.O.

Поступила: 16.10.2025 Принята: 23.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026

Submitted: 16.10.2025 Accepted: 23.12.2025 Published: 26.02.2026

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



The Role of Endoscopy in Assessing Small Intestine Mucosal Recovery in Patient with Celiac Disease

Alina O. Khikhlova^{1,2*}, Guzel M. Khusainova^{1,2}, Anna A. Saenko², Elena R. Olevskaya^{1,2}, Anastasia I. Dolgushina², Stanislav Yu. Belousov¹

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of celiac disease with intestinal and extraintestinal manifestations, as well as demonstrate the possibilities of endoscopic diagnosis in assessing the mucosal recovery of the small intestine on a gluten-free diet.

Key points. Celiac disease is a genetically determined disease of the small intestine with a wide range of intestinal and extraintestinal clinical manifestations associated with gluten intake. The main treatment strategy for this disease is strict adherence to a gluten-free diet. The therapeutic goal of a gluten-free diet is to achieve healing of the small intestinal mucosa, which occurs slowly and, according to research, is recorded in only a third of patients. Celiac disease was revealed during esophagogastroduodenoscopy in 30-year-old female patient with symptoms of dyspepsia, anemia and suspected localized scleroderma, morphologically confirmed total atrophy of Marsh 3C villi, and received serological verification of the diagnosis. Two and a half years later complete mucosal recovery was detected on strict gluten-free diet.

Conclusions. Achieving and controlling remission of celiac disease has important role in the treatment strategy of patients. The gluten-free diet has demonstrated successful results within the expected timeframe. Today, modern endoscopic technologies and use of prognostic classifications of the severity of atrophy have great diagnostic value in assessing the mucosal recovery of small intestine.

Keywords: celiac disease, gluten-free diet, mucosal recovery

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

For citation: Khikhlova A.O., Khusainova G.M., Saenko A.A., Olevskaya E.R., Dolgushina A.I., Belousov S.Yu. The Role of Endoscopy in Assessing Small Intestine Mucosal Recovery in Patient with Celiac Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):58–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-58-65>

Возможности эндоскопического исследования для оценки динамики восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у пациентки с целиакией

А.О. Хихлова^{1,2*}, Г.М. Хусаинова^{1,2}, А.А. Саенко², Е.Р. Олевская^{1,2}, А.И. Долгушина², С.Ю. Белоусов¹

¹ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение пациента с кишечными и внекишечными проявлениями целиакии, а также проиллюстрировать возможности эндоскопической диагностики в оценке степени восстановления слизистой оболочки тонкой кишки на фоне безглютеновой диеты.

Основные положения. Терапевтическая цель применения безглютеновой диеты при целиакии заключается в достижении восстановления слизистой оболочки тонкой кишки. Этот процесс происходит медленно и регистрируется лишь у трети пациентов. У пациентки 30 лет с симптомами диспепсии, анемией и подозрением на локализованную склеродермию при эзофагогастroduodenоскопии выявлены эндоскопические признаки энтеропатии, характерной для целиакии: отсутствие кишечных ворсинок, сглаженность складок, мозаичность слизистой оболочки; морфологически подтверждена тотальная атрофия ворсин Marsh 3C, получена серологическая верификация диагноза. Спустя 2,5 года на фоне приверженности строгой безглютеновой диете обнаружено полное восстановление слизистой оболочки — появление складок, наличие ворсинок на всем протяжении, отсутствие мозаичного рельефа.

Заключение. Достижение и контроль ремиссии целиакии играют важную роль в стратегии лечения пациентов. Диета с полной элиминацией глютена продемонстрировала получение успешного результата в ожидаемые сроки. На сегодняшний день эндоскопические технологии, включая улучшенное изображение, увели-

чение, узкий спектр, и использование прогностических классификаций тяжести атрофии обладают большой диагностической ценностью в оценке восстановления слизистой оболочки тонкой кишки.

Ключевые слова: целиакия, безглютеновая диета, восстановление слизистой оболочки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Хихлова А.О., Хусаинова Г.М., Саенко А.А., Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Белоусов С.Ю. Возможно-сти эндоскопического исследования для оценки динамики восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у пациент-ки с целиакией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):58–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-58-65>

Introduction

Celiac disease is a genetically determined disorder of the small intestine associated with the presence of HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 haplotypes, dietary gluten intake, and the development of immune-mediated inflammation of the small intestinal mucosa. It is characterized by a wide spectrum of intestinal and extra-intestinal clinical manifestations [1, 2]. The global prevalence of celiac disease varies depending on the method of verification, ranging from 0.7 % based on histological findings to 1.4 % according to serological diagnosis [3].

Currently, the primary treatment for this disease is strict gluten-free diet adherence [4, 5]. According to the American College of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of celiac disease, the main goal of therapy for gluten enteropathy is the recovery of the small intestinal mucosa [5]. However, achieving histological remission on a gluten-free diet depends on the patient's age and often does not correlate with clinical and serological responses. For instance, according to P. Wahab et al., mucosal healing in the small intestine was observed in 95 % of children within two years of starting a gluten-free diet [6]. In adults, histological remission is recorded in only 34 % of patients after two years and in 66 % after five years of diet therapy [7, 8].

The aim of this clinical case report is to describe the manifestation of celiac disease with gastrointestinal and atypical cutaneous symptoms, and to illustrate the successful recovery of the small intestinal mucosa in an adult patient following a gluten-free diet.

Clinical case

In June 2021, a 30-year-old female patient first noticed the onset of nausea, epigastric pain that worsened after eating, dizziness without loss of consciousness, and weight loss from 52 to 49 kg. She did not seek medical attention at that time. During this time dense lesions appeared on the

skin of her anterior shins, with occasional local erythema.

In November 2021, the patient again began to suffer from nausea, occasional vomiting, and further weight loss down to 43 kg. She consulted a local therapist with these complaints. Her condition was diagnosed as “unspecified dyspepsia, localized scleroderma”. To rule out systemic connective tissue diseases and paraneoplastic syndrome, the patient was examined by a rheumatologist at the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital in January 2022.

The patient had an asthenic build and was underweight (the body mass index 17 kg/m²). Dense erythematous-squamous plaques with a yellowish tint, measuring up to 5 cm was noted on the anterior surface of the shins (Fig. 1).

Laboratory tests revealed mild iron-deficiency anemia (hemoglobin — 113 g/L, ferritin —

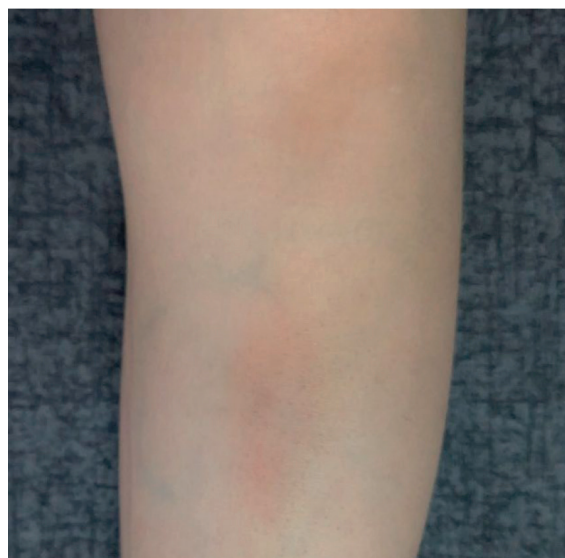


Figure 1. Dense erythematous-squamous lesions with yellow color on the skin of anterior surface of shins up to 5 cm in size

4.4 µg/L, serum iron — 5.8 µmol/L, folic acid and vitamin B₁₂ — within reference ranges). Levels of immunoglobulins A, M, G, antibodies to double-stranded DNA, and circulating immune complexes were within normal limits, and the ANA profile was negative.

The patient underwent an esophagogastroduodenoscopy (EGD) using an Olympus HQ 190 endoscope and EVIS EXERA III video system. No pathology of the esophageal mucosa was observed. Examination of the gastric body revealed smooth, pale-pink mucosa with a regular distribution of collecting venules and focal areas of atrophy in the gastric antrum. The duodenal bulb and post-bulbar duodenal mucosa was pale pink with mosaic pattern and visible mucosal grooves (Fig. 2).

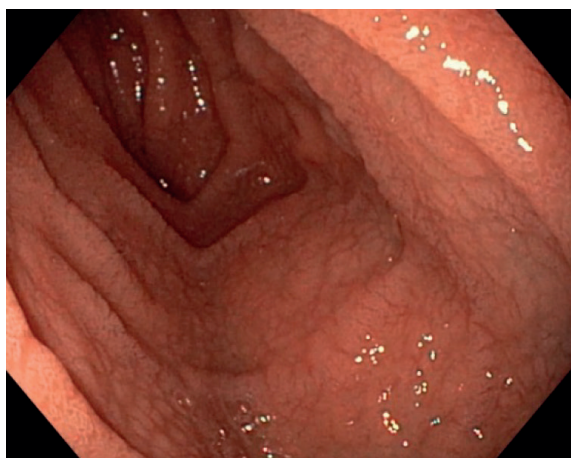


Figure 2. Mosaic duodenal mucosa with smoothed folds

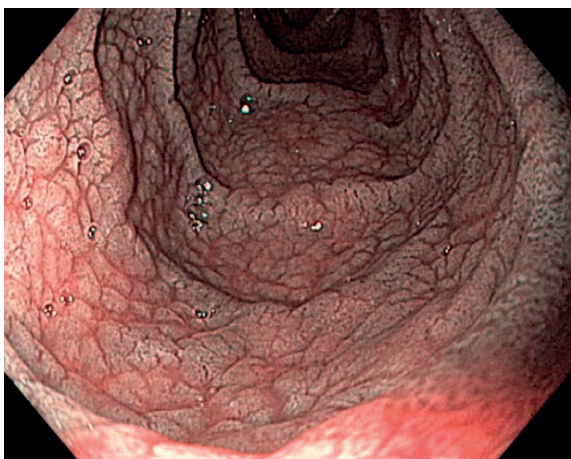


Figure 3. Mosaic duodenal mucosa with serrated folds (NBI image)

The folds were effaced and scalloped due to the grooves and areas of atrophy (Fig. 3). Duodenal villi were absent. Type III mucosal architecture according to the Bonatto classification and total villous atrophy corresponding to 2 points on the Gulati scale was observed with image enhanced endoscopy (narrow-band imaging NBI mode with Dual focus (Fig. 4) [7, 8].

Signs of gastritis with focal foveolar hyperplasia and enteropathy characteristic of celiac disease were identified on the EGD. Biopsies were taken from the stomach, duodenal bulb and descending duodenum.

The histological examination revealed chronic moderate inactive atrophic antral gastritis with focal complete intestinal metaplasia; chronic mild inactive superficial gastritis of the gastric body and chronic severe low-activity atrophic duodenitis Marsh type 3C, Grade B2 / type 3 (Fig. 5).

The patient was consulted by a gastroenterologist, and serological testing for celiac disease was recommended. The results observed anti-tissue transglutaminase IgA antibodies at > 200 U/mL (normal < 10 U/mL) and anti-endomysial IgA antibodies at 1:640 (normal < 1:5). Based on these findings, a diagnosis of adult celiac disease was established. Necrobiosis lipoidica was diagnosed by dermatologist due to clinical presentation. Given the known association of this dermatosis with carbohydrate metabolism disorders and autoimmune thyroid pathology, additional laboratory tests were performed. Levels of blood glucose, glycated hemoglobin, thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and anti-thyroid peroxidase antibodies were all within reference ranges. The

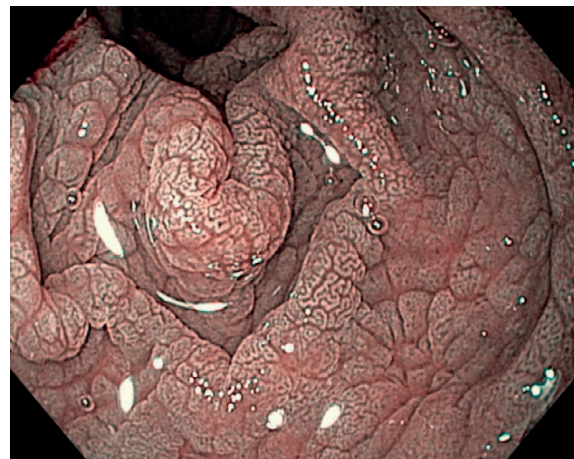


Figure 4. Mosaic duodenal mucosa and absence of the intestinal villi — type III according to Bonatto classification (NBI image)

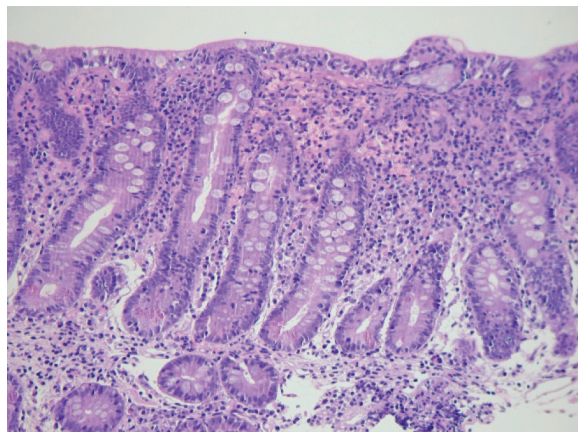


Figure 5. Microscopic image of the duodenal mucosa before starting gluten-free diet. Total villous atrophy, hyperplasia and elongation of crypts, pronounced intraepithelial lymphocytes ($\times 100$, hematoxylin and eosin staining)

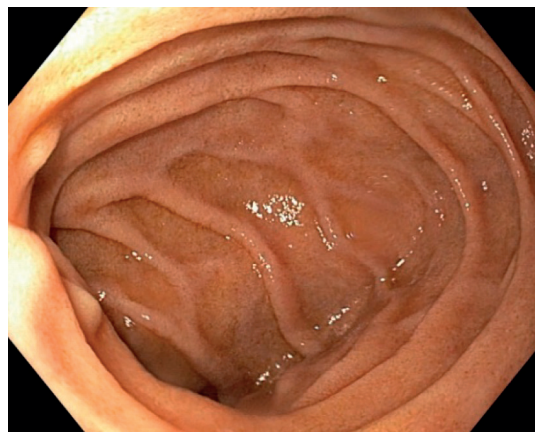


Figure 6. Recovery of the duodenal mucosa on gluten-free diet

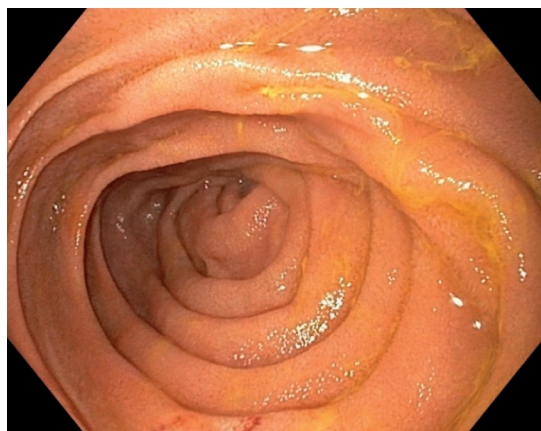


Figure 7. The appearance of duodenal folds and intestinal villi

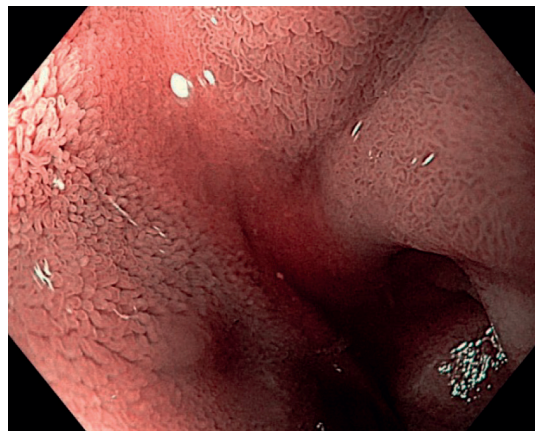


Figure 8. The appearance of duodenal bulb villi on gluten-free diet (NBI image)

patient declined histopathological confirmation of the skin diagnosis.

The patient was educated about the gluten-free diet and advised to adhere strictly to it.

One year later, treatment adherence was assessed using the Celiac Disease Adherence Test (CDAT) and the Biagi scale. The CDAT is a standardized questionnaire for quantitative assessing dietary adherence, developed by Leffler et al. It includes seven questions about dietary habits, symptoms, self-efficacy, and psychosocial aspects related to living with the diet, where a total score greater than 13 indicates poor adherence [9]. The Biagi scale is a very brief screening tool for quickly checking dietary adherence, consisting of four questions about the patient's awareness of gluten

content in foods and their eating habits, where a score of 3–4 indicates strict dietary adherence [9]. The patient scored 11 on the CDAT questionnaire and 3 on the Biagi scale, indicating high compliance with the dietary recommendations. Following complete gluten exclusion, the patient reported positive clinical dynamics: absence of dyspeptic symptoms, infrequent abdominal pain, a weight gain of 5 kg, and a decrease in the induration and erythema of the skin lesions on her shins. In April 2022, level of anti-tissue transglutaminase IgA antibody normalized to 3.25 U/mL (normal < 10 U/mL).

After 2.5 years, a follow-up EGD was performed. It revealed no additional changes in the esophagus and stomach compared to the previous

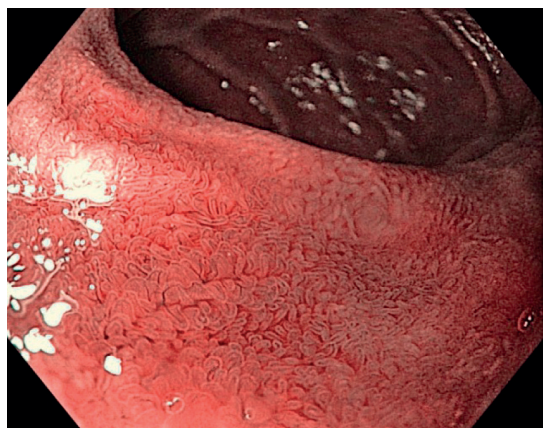


Figure 9. Normal height and shape of villi in the descending duodenum (NBI image with Dual Focus)

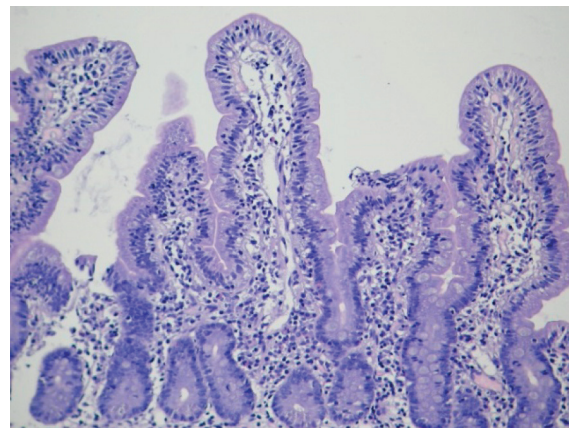


Figure 10. Microscopic image of the duodenal mucosa on gluten-free diet. Appearance of villi, shortening of crypts, single intraepithelial lymphocytes ($\times 100$, hematoxylin and eosin staining)

examination. Examination showed the notable appearance of duodenal folds, the presence of intestinal villi throughout and the absence of a mosaic pattern and grooves indicating normal architecture (type 0) according to the Bonatto classification and normal findings (0 points) on the Gulati scale (Fig. 6–9). The gluten-free diet adherence assessed using the CDAT and Biagi questionnaires continued to demonstrate good results.

Histological examination verified chronic mild diffuse low-activity duodenitis (Fig. 10).

Discussion

The presented clinical case demonstrates the manifestation of celiac disease in adulthood with multiple features, both common such as weight loss and iron deficiency anemia, and uncommon, including skin lesions. Although necrobiosis lipoidica (NL) is classically associated with diabetes mellitus (DM) (preceding DM in 14 % of cases, occurring synchronously in 24 %, and manifesting in the context of an established DM diagnosis in 62 % of cases), the presence of this dermatosis requires exclusion of other conditions: thyroid dysfunction, inflammatory bowel disease, sarcoidosis, and rheumatic diseases. According to the literature, in patients with NL presenting with gastrointestinal symptoms, serological screening for celiac disease is warranted [10]. According to guidelines, NL is often diagnosed clinically; however, to rule out similar conditions (granuloma annulare, necrobiotic xanthogranuloma), biopsy is preferable. In our case, a skin biopsy was not performed due to the patient's reluctance to undergo an invasive procedure; therefore, the diagnosis was established based on the characteristic

clinical presentation. Given the absence of carbohydrate metabolism disorders, thyroid dysfunction, or rheumatic diseases in our patient, and the presence of verified celiac disease, it seems reasonable to consider the identified skin lesion as a possible extra-intestinal manifestation of gluten enteropathy [10, 11].

It should be noted that in 60–70 % of cases, gluten enteropathy is diagnosed in females [12].

Although the cornerstone of celiac disease treatment is strict gluten-free diet adherence, issues of compliance and monitoring the effectiveness of gluten exclusion often pose challenges in the management of these patients [13]. The therapeutic goal of a gluten-free diet is to achieve normalization of the small intestinal mucosal architecture (Marsh 0), the frequency of which in celiac disease averages about 36 % in the general patient population, with significant differences observed between children and adults, as well as depending on the strictness of dietary adherence [14, 15]. It is known that mucosal recovery of the small intestine on a gluten-free diet occurs slowly; moreover, histological manifestations of gluten enteropathy may persist in some adults during follow-up over 5 years [1]. Incomplete mucosal recovery in celiac disease is primarily associated with persistent inadvertent gluten consumption despite a strict gluten-free diet. Currently, a “safe” level of gluten in food is considered to be no more than 20 parts per million [16]. However, the problem of food products cross-contamination with gluten is widespread. Studies report the frequency of cross-contamination gluten exposure ranging from 25 to 89 % [17]. This is related to dining

in public places where gluten-containing and gluten-free foods are handled in the same environment with standard cleaning methods, as well as insufficient control over the production of gluten-free products [13]. Another reason for the lack of mucosal recovery may be related to the prolonged maintenance of immune system activation independent of gluten presence [1]. R. Nemteanu et al. reported that patient age under 35 years (OR = 2.05; 95% CI: 1.059–4.393; $p = 0.034$) and total villous atrophy of the small intestinal mucosa (OR = 8.503; 95% CI: 1.590–45.478; $p = 0.007$) were independent risk factors for failure to achieve small intestinal mucosal recovery after 12 months of a gluten-free diet [14]. However, the presented clinical case demonstrates restoration of the duodenal mucosal structure, which we attribute to the patient's high adherence to the gluten-free diet.

In this regard, we consider the assessment of gluten-free diet adherence to be particularly significant in the management of these patients. A standardized dietary assessment, conducted by a registered dietitian and including a detailed analysis of consumed foods, is important and should be applied in patients during the initial stages of therapy [18]. The CDAT questionnaire, which considers five important aspects of dietary adherence (symptom occurrence, patient awareness of the disease, confidence in treatment efficacy, motivating factors for dietary adherence, and self-reported adherence) is accepted as a screening tool. The CDAT does not demonstrate a correlation with histological and serological markers [18]. According to a systematic review, the Biagi test was recognized as the preferred tool for assessing gluten-free diet adherence compared to the CDAT [9]. The total questionnaire scores in our patient, who was motivated to achieve good treatment outcomes, showed excellent adherence to a strict gluten-free diet. However, many authors report that currently, a significant proportion of adult celiac disease patients (up to 50 %) do not fully adhere to the diet, and patient knowledge regarding gluten content in foods is generally poor [18].

Along with clinical improvement, normalization of anti-tissue transglutaminase IgA antibody levels was achieved. As is known, seroconversion increases the likelihood of small intestinal mucosal healing but does not reflect adequate dietary adherence and does not always correlate with histological remission [19, 20].

Currently, biopsy is considered the gold standard for assessing mucosal healing and is recommended no earlier than two years after starting a gluten-free diet [21]. The optimal biopsy strategy should include at least four biopsies (two — from the duodenal bulb and two — from the descending duodenum), as villous atrophy may have a patchy distribution or be confined exclusively to the duodenal bulb, known as ultra-short celiac disease [4].

Advances in endoscopic examination techniques undoubtedly improve the diagnosis of celiac disease from 78 % with standard white-light endoscopy to 91 % with water-immersion visualization of the intestinal villi, and up to 99 % with vital chromoendoscopy or magnifying narrow-band imaging endoscopy [22]. M. Scheppach et al. developed an artificial intelligence algorithm for detecting villous atrophy that significantly outperformed experts in diagnosing celiac disease during EGD [23].

The use of endoscopic Bonatto and Gulati classifications, based on chromoscopy and magnifying endoscopy which correlate with histopathological changes enables optical biopsy and targeted sampling from altered areas, allows staging of the severity of small intestinal mucosal atrophy and facilitates monitoring of disease dynamics. Normal villous morphology can be confidently diagnosed due to the high negative predictive value (97.71 %) of the Gulati scale, it potentially avoiding the current strategy of multiple biopsies [8]. In our clinical observation, type III architecture according to the Bonatto classification and 2 points on the Gulati scale corresponded to histologically verified severe villous atrophy (Marsh 3C), just as dynamically, type 0 confirmed normal villi.

Most authors emphasize that monitoring the small intestinal mucosal changes is extremely important. Numerous studies have confirmed that mucosal healing reduces the long-term risk of other complications, such as malignant lymphoproliferative neoplasms, liver diseases, osteoporosis, microcytic anemia, psychiatric disorders, reproductive dysfunction, and other autoimmune diseases [24]. Verification of small intestinal villous recovery in our patient acquires particular relevance in the context of preconception preparation. It is reported that the risk of adverse pregnancy outcomes is significantly reduced upon achieving celiac disease remission [25].

Currently, the main goal in the management of our patient is maintaining remission which directly depends on to the gluten-free diet adherence.

References / Литература

- Bernardes C. Mucosal healing in celiac disease: A necessary or unrealistic goal? *GE Port J Gastroenterol*. 2020;27(5):299–301. DOI: 10.1159/000507965
- Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94–107. [Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(3):94–107. (In Russ.)].
- Singh P., Arora A., Strand T.A., Leffler D.A., Catassi C., Green P.H., et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–36. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
- Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125
- Rubio-Tapia A., Hill I.D., Semrad C., Kelly C.P., Greer K.B., Limketkai B.N., et al. American College of Gastroenterology guidelines update: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59–76. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075
- Wahab P.J., Meijer J.W.R., Mulder C.J.J. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: Slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(3):459–63. DOI: 10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9
- Bonatto M.W., Kotze L., Orlandoski M., Tsuchiya R., de Carvalho C.A., Lima D., et al. Endoscopic evaluation of celiac disease severity and its correlation with histopathological aspects of the duodenal mucosa. *Endosc Int Open*. 2016;4(7):E767–77. DOI: 10.1055/s-0042-108190
- Gulati S., Emmanuel A., Ong M., Pavlidis P., Patel M., El-Menabawey T., et al. Near-focus narrow-band imaging classification of villous atrophy in suspected celiac disease: Development and international validation. *Gastrointest Endosc*. 2021;94(6):1071–81. DOI: 10.1016/j.gie.2021.06.031
- Ribeiro C.S., Uenishi R.H., Domingues A.S., Nakano E.Y., Botelho R.B.A., Raposo A., et al. Gluten-free diet adherence tools for individuals with celiac disease: A systematic review and meta-analysis of tools compared to laboratory tests. *Nutrients*. 2024;16(15):2428. DOI: 10.3390/nu16152428
- Lepe K., Riley C.A., Hashmi M.F., Salazar F.J. Necrobiosis lipoidica. 2024 Jun 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- Ionescu C., Petca A., Dumitrașcu M.C., Petca R.C., Ionescu Miron A.I., Șandru F. The intersection of dermatological dilemmas and endocrinological complexities: Understanding necrobiosis lipoidica — a comprehensive review. *Biomedicines*. 2024;12(2):337. DOI: 10.3390/biomedicines12020337
- Dhalwani N.N., West J., Sultan A.A., Ban L., Tata L.J. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1267–74. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.025
- Vargas F.M., Cardoso L.T., Didoné A., Lima J.P.M., Venzke J.G., de Oliveira V.R. Celiac disease: Risks of cross-contamination and strategies for gluten removal in food environments. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(2):124. DOI: 10.3390/ijerph21020124
- Nemteanu R., Danciu M., Clim A., Girleanu I., Ciorescu I., Gheorghe L., et al. Predictors of slow responsiveness and partial mucosal recovery in adult patients with celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16(2):194–202. DOI: 10.22037/ghfbb.v16i2.2734
- Szakács Z., Mátrai P., Hegyi P., Szabó I., Vincze Á., Balaskó M., et al. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187526. DOI: 10.1371/journal.pone.0187526
- Tye-Din J.A. Evolution in coeliac disease diagnosis and management. *JGH Open*. 2024;8(7):e13107. DOI: 10.1002/jgh3.13107
- Stefanolo J.P., Tálamo M., Dodds S., de la Paz Temprano M., Costa A.F., Moreno M.L., et al. Real-world gluten exposure in patients with celiac disease on gluten-free diets, determined from gliadin immunogenic peptides in urine and fecal samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):484–91.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.038
- Gładys K., Dardzińska J., Guzek M., Adrych K., Malgorzewicz S. Celiac dietary adherence test and standardized dietician evaluation in assessment of adherence to a gluten-free diet in patients with celiac disease. *Nutrients*. 2020;12(8):2300. DOI: 10.3390/nu12082300
- Silvester J.A., Kurada S., Szwajcer A., Kelly C.P., Leffer D.A., Duerksen D. Tests for serum transglutaminase and endomysial antibodies do not detect most patients with celiac disease and persistent villous atrophy on gluten-free diets: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(3):689–701.
- Rubio-Tapia A., Rahim M.W., See J.A., Lahr B.D., Wu T.T., Murray J.A. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412–20. DOI: 10.1038/ajg.2010.10
- Freeman H.J. Dietary compliance in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(15):2635–9. DOI: 10.3748/wjg.v23.i15.2635
- Shiha M.G., Yusuf A., Sanders D.S. Role of endoscopy in the diagnosis of coeliac disease: A narrative review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:51. DOI: 10.21037/tgh-23-122
- Scheppach M.W., Rauber D., Stallhofer J., Muzalyova A., Otten V., Manzeneder C., et al. Detection of duodenal villous atrophy on endoscopic images using a deep learning algorithm. *Gastrointest Endosc*. 2023;97(5):911–6. DOI: 10.1016/j.gie.2023.01.006
- Lebwohl B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8
- Galron E., Boyarsky R., Solt I., Ben David C., Gal E. Interactions between celiac disease and pregnancy: Literature review. *Isr Med Assoc J*. 2023;25(12):830–5.

Information about the authors

Alina O. Khikhlova* — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Teaching Assistant of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University.
Contact information: alina_hihlova@mail.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Guzel M. Khusainova — Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Associate Professor, Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.
Contact information: husainovagm@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Anna A. Saenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.
Contact information: anna-selyanina@mail.ru;
454141, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Elena R. Olevskaya — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Professor of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University.
Contact information: endo74@mail.ru;
454080, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.
Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Stanislav Yu. Belousov — Physician at the Department of Clinical Pathomorphology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.
Contact information: nahtap@rambler.ru;
454080, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70, build. 5.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Khikhlova A.O., Olevskaya E.R.
Participation in patient management, diagnosis and treatment: Khikhlova A.O., Khusainova G.M., Saenko A.A., Belousov S.Yu.
Collection and processing of the material: Khikhlova A.O.
Writing of the text: Khikhlova A.O., Khusainova G.M., Saenko A.A.
Editing: Olevskaya E.R., Dolgushina A.I.
Proof checking and approval with authors: Khikhlova A.O.

Сведения об авторах

Хихлова Алина Олеговна* — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alina_hihlova@mail.ru;
454076, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Хусаинова Гузель Мидхатовна — кандидат медицинских наук, врач-ревматолог, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: husainovagm@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5954-3112>

Саенко Анна Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru;
454076, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Олевская Елена Рафаиловна — доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: endo74@mail.ru;
454080, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 5.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454076, г. Челябинск, ул. Тарасова, 40.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Белоусов Станислав Юрьевич — врач-патологоанатом отделения клинической патоморфологии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: nahtap@rambler.ru;
454080, г. Челябинск, ул. Воровского, 70, стр. 5.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Хихлова А.О., Олевская Е.Р.
Участие в ведении пациента, диагностике и лечении: Хихлова А.О., Хусаинова Г.М., Саенко А.А., Белоусов С.Ю.
Сбор и обработка материала: Хихлова А.О.
Написание текста: Хихлова А.О., Хусаинова Г.М., Саенко А.А.
Редактирование: Олевская Е.Р., Долгушина А.И.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Хихлова А.О.

Submitted: 16.10.2025 Accepted: 23.12.2025 Published: 26.02.2026
Поступила: 16.10.2025 Принята: 23.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Сакроилеит как дебют болезни Крона

Е.А. Полуэктова, А.И. Ульянин*, М.С. Шек, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение пациента с сакроилеитом, предшествующим развитию типичной клинической картины болезни Крона с поражением толстой кишки.

Основные положения. Пациент К., 39 лет, поступил в клинику с жалобами на боль в области крестца на протяжении 13 лет, к которой позже присоединились боль в левой подвздошной области, неустойчивый стул (чередование диареи и запоров), гематохезия. При обследовании выявлены признаки болезни Крона с поражением толстой кишки и билатерального сакроилеита. Начата терапия адалимумабом с хорошим клиническим эффектом. При контрольном обследовании достигнута эндоскопическая ремиссия заболевания, однако сохраняются резидуальные МРТ-признаки билатерального сакроилеита.

Заключение. Представлен клинический случай результата лечения адалимумабом пациента с болезнью Крона с поражением толстой кишки, дебютировавшей развитием сакроилеита. Адалимумаб доказан с точки зрения эффективности при болезни Крона и сакроилеите, в том числе при их сочетании.

Ключевые слова: болезнь Крона, сакроилеит, адалимумаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Полуэктова Е.А., Ульянин А.И., Шек М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Сакроилеит как дебют болезни Крона. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):66–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-66-69>

Sacroiliitis as Debut of Crohn's Disease

Elena A. Poluektova, Anatoly I. Ulyanin*, Samir Shek Mogamid, Oleg S. Shifrin, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of a patient with sacroiliitis preceding the development of the typical clinical picture of Crohn's disease with colonic involvement.

Key points. Patient K., 39 years old, was admitted to the clinic with complaints of pain in the sacral area lasting for 13 years, which was later joined by pain in the left iliac region, unstable stool (alternating diarrhea and constipation), hematochezia. Examination revealed signs of Crohn's disease with colonic involvement and bilateral sacroiliitis. Therapy with adalimumab was initiated with a good clinical effect. Follow-up examination achieved endoscopic remission of the disease; however, residual MRI signs of bilateral sacroiliitis persist.

Conclusion. This clinical case describes the outcome of adalimumab therapy in a patient with colonic Crohn's disease, whose initial manifestation was the development of sacroiliitis. Adalimumab is well-established as an effective treatment for both Crohn's disease and sacroiliitis, including when they occur concomitantly.

Keywords: Crohn's disease, sacroiliitis, adalimumab

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

For citation: Poluektova E.A., Ulyanin A.I., Shek M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Sacroiliitis as Debut of Crohn's Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):66–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-66-69>

Пациент К., 39 лет, поступил в клинику с жалобами на боль в левой подвздошной области, без четкой связи с актом дефекации и едой (ВАШ — 7–8 баллов); запор до 2–3 дней, сменяющийся жидким стулом до 4–5 раз в сутки; боль в области крестца, иррадиирующую в левую ягодицу и усиливавшуюся при движении (наклонах, поворотах туловища в обе стороны, высоком поднятии ног из положения лежа) (ВАШ — 4–5 баллов). Болен на протяжении 13 лет, в дебюте заболевания — боль в нижней части спины при движении, облегчающаяся приемом нестероидных противовоспалительных

препаратов, позднее, через год, присоединились жалобы на чередование диареи и запоров, еще через несколько лет — гематохезия. При колоноскопии, впервые выполненной через 12 лет от начала заболевания, выявлены эрозии в прямой, сигмовидной и нисходящей кишке. Диагностирован язвенный колит, назначен месалазин — без эффекта.

При осмотре: определяется болезненность при пальпации живота в левой подвздошной области, а также при пальпации над крестцово-подвздошными сочленениями. Положителен симптом Патрика справа (в положении пациента на спине,

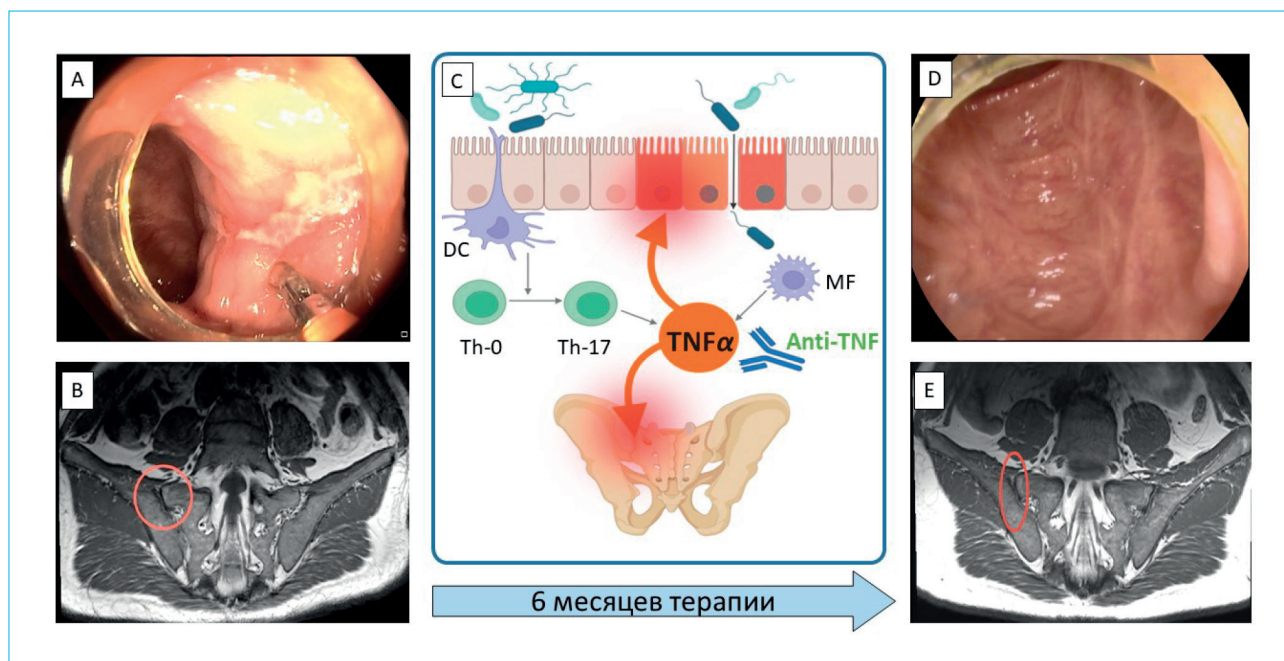


Рисунок. Патогенетические аспекты сочетания сакроилеита и болезни Крона: терапевтические мишени и исходы лечения адалимумабом у пациента К., 39 лет (изображение создано при помощи *Biorender.com*): А — результат колоноскопии до лечения, выявлены глубокие язвы сигмовидной кишки; В — результат МРТ подвздошно-крестцовых сочленений, выявлены признаки билатерального сакроилеита; С — схематичное изображение патогенеза развития сакроилеита и воспаления кишечника при болезни Крона (DC — дендритные клетки, Th — Т-хелперы, MF — макрофаги, TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа, Anti-TNF — ингибиторы фактора некроза опухоли); D — результат колоноскопии после лечения, соответствует ремиссии заболевания; E — результат МРТ подвздошно-крестцовых сочленений после лечения, выявлены резидуальные признаки билатерального сакроилеита

при отведении и сгибании в колене правой ноги и одновременном надавливании на согнутый правый коленный сустав и гребень подвздошной кости с противоположной стороны возникает боль в области крестцово-подвздошного сочленения).

При проведении колоноскопии: продольно расположенные глубокие язвы сигмовидной кишки; по результатам гистологического исследования: хронический очаговый активный колит, слизистая оболочка толстой кишки с нарушенным рисунком строения за счет разрастания грануляционной ткани (рис., А). При проведении мультиспиральной компьютерной томографии: сегментарное утолщение стенки толстой кишки (селезеночный изгиб, сигмовидная кишка).

Для оценки состояния подвздошно-крестцовых сочленений выполнена **магнитно-резонансная томография**. Заключение: МР-признаки билатерального сакроилеита (рис., В).

Клинический диагноз

Основное заболевание: болезнь Крона с поражением толстой кишки, хроническое течение, воспалительная форма, в стадии обострения (индекс активности болезни Крона — 156 баллов). Внекишечные проявления: сакроилеит.

Лечение

Адалимумаб (рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека) (рис., С) [1].

На фоне лечения, через 6 месяцев: абдоминальная боль не беспокоит, стул оформленный 1–2 раза в день, без патологических примесей. Симптом Патрика отрицательный. При контрольной колоноскопии: эндоскопическая картина рубцово измененной слизистой оболочки толстой кишки, что наиболее соответствует болезни Крона в фазе ремиссии (рис., D). При контрольной магнитно-резонансной томографии — резидуальные МР-признаки билатерального сакроилеита (рис., E).

Самочувствие пациента без изменения, хорошее, на протяжении 12 месяцев наблюдения.

Комментарий к рисунку

Изменение постоянства состава микробиоты толстой кишки приводит к продукции дендритными клетками провоспалительных цитокинов, способствующих дифференцировке нативных Т-хелперов (Th-0) в Th-17 клетки, поддерживающие воспалительный иммунный ответ (в том числе за счет синтеза фактора некроза опухоли-альфа, TNF- α). Данные события сопровождаются нарушением целостности

кишечного слизисто-эпителиального барьера, повышением его проницаемости и развитием бактериальной транслокации из просвета толстой кишки в подслизистый слой, что приводит к сенсibilизации тканевых макрофагов и усиливает локальный воспалительный иммунный ответ. Th-17 способны мигрировать через системный кровоток в синовиальную

полость крестцово-подвздошных суставов, вызывая и поддерживая воспаление в них за счет продукции TNF α . Адалimumаб, относящийся к группе ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (Anti-TNF- α), селективно связывается с TNF- α и нейтрализует его, тем самым снижая выраженность воспалительного иммунного ответа в толстой кишке и суставах.

Литература / References

1. Di Cola I., Vallocchia L., Cipriani P., Ruscitti P. Joint manifestations in inflammatory bowel diseases, "Red Flags" for the early recognition and management of related arthropathies: A narrative review. *J Clin Med.* 2025;14(5):1558. DOI: 10.3390/jcm14051558

Сведения об авторах

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; руководитель Референс-центра по микробиоте Минздрава России; ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности; младший научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Шек Могамид Самир — врач-ординатор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: msheksyr@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Information about the authors

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases; Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist at the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Head of the Reference Center for Microbiota of the Ministry of Health of Russia; Leading Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Anatoly I. Ulyanin* — Physician at the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Expert at the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety; Junior Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Samir Shek Mogamid — Resident Physician, specialization in Gastroenterology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: msheksyr@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; директор Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Полуэктова Е.А., Шек М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Полуэктова Е.А., Ульянин А.И., Шек М.С., Шифрин О.С.

Написание текста: Полуэктова Е.А., Ульянин А.И., Шек М.С., Шифрин О.С.

Редактирование: Полуэктова Е.А., Ульянин А.И., Шек М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Ульянин А.И., Ивашкин В.Т.

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Director of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Director of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Poluektova E.A., Shek M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Poluektova E.A., Ulianin A.I., Shek M.S., Shifrin O.S.

Writing of the text: Poluektova E.A., Ulianin A.I., Shek M.S., Shifrin O.S.

Editing: Poluektova E.A., Ulianin A.I., Shek M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Ivashkin V.T., Ulianin A.I.

Поступила: 29.09.2025 Принята: 23.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026
Submitted: 29.09.2025 Accepted: 23.12.2025 Published: 26.02.2026



Sacroiliitis as Debut of Crohn's Disease

Elena A. Poluektova, Anatoly I. Ulyanin*, Samir Shek Mogamid, Oleg S. Shifrin, Vladimir T. Ivashkin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University), Moscow, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of a patient with sacroiliitis preceding the development of the typical clinical picture of Crohn's disease with colonic involvement.

Key points. Patient K., 39 years old, was admitted to the clinic with complaints of pain in the sacral area lasting for 13 years, which was later joined by pain in the left iliac region, unstable stool (alternating diarrhea and constipation), hematochezia. Examination revealed signs of Crohn's disease with colonic involvement and bilateral sacroiliitis. Therapy with adalimumab was initiated with a good clinical effect. Follow-up examination achieved endoscopic remission of the disease; however, residual MRI signs of bilateral sacroiliitis persist.

Conclusion. This clinical case describes the outcome of adalimumab therapy in a patient with colonic Crohn's disease, whose initial manifestation was the development of sacroiliitis. Adalimumab is well-established as an effective treatment for both Crohn's disease and sacroiliitis, including when they occur concomitantly.

Keywords: Crohn's disease, sacroiliitis, adalimumab

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

For citation: Poluektova E.A., Ulyanin A.I., Shek M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Sacroiliitis as Debut of Crohn's Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):66–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-66-69>

Сacroилеит как дебют болезни Крона

Е.А. Полуэктова, А.И. Ульянин*, М.С. Шек, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение пациента с сacroилеитом, предшествующим развитию типичной клинической картины болезни Крона с поражением толстой кишки.

Основные положения. Пациент К., 39 лет, поступил в клинику с жалобами на боль в области крестца на протяжении 13 лет, к которой позже присоединились боль в левой подвздошной области, неустойчивый стул (чередование диареи и запоров), гематоchezия. При обследовании выявлены признаки болезни Крона с поражением толстой кишки и билатерального сacroилеита. Начата терапия адалимумабом с хорошим клиническим эффектом. При контрольном обследовании достигнута эндоскопическая ремиссия заболевания, однако сохраняются резидуальные МРТ-признаки билатерального сacroилеита.

Заключение. Представлен клинический случай результата лечения адалимумабом пациента с болезнью Крона с поражением толстой кишки, дебютировавшей развитием сacroилеита. Адалимумаб доказан с точки зрения эффективности при болезни Крона и сacroилеите, в том числе при их сочетании.

Ключевые слова: болезнь Крона, сacroилеит, адалимумаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Полуэктова Е.А., Ульянин А.И., Шек М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Сacroилеит как дебют болезни Крона. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):66–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-66-69>

Patient K., 39 years old, was admitted to the clinic with complaints of pain in the left iliac region, without a clear connection to defecation or food intake (VAS — 7–8 points); constipation for up to 2–3 days, alternating with loose stools up to 4–5 times per day; pain in the sacral area, radiating to the left buttock and worsening with movement (bending, turning the torso in both directions, raising legs high from a lying position) (VAS — 4–5 points). The patient has been ill for 13 years. At the onset of the disease — pain in the lower back during movement, relieved by taking non-steroidal

anti-inflammatory drugs. Later, after a year, complaints of alternating diarrhea and constipation appeared, and after several more years — hematochezia. During a colonoscopy, performed for the first time 12 years after the onset of the disease, erosions were detected in the rectum, sigmoid and descending colon. The patient was diagnosed with ulcerative colitis and mesalazine was prescribed — without effect.

On examination: tenderness was noted upon palpation of the abdomen in the left iliac region, as well as upon palpation over the sacroiliac joints. Patrick's (FABER) test was positive on the right

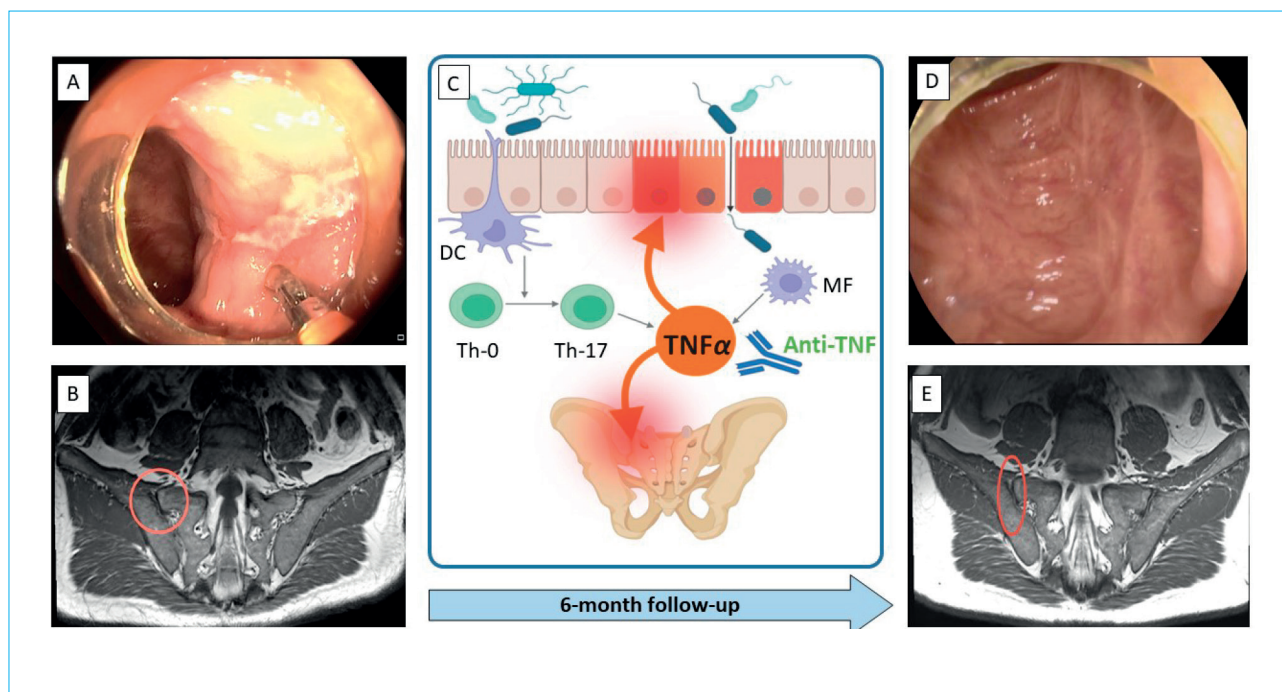


Figure. Pathogenetic aspects of co-occurring sacroiliitis and Crohn's disease: therapeutic targets and adalimumab treatment outcomes in a 39-year-old male Patient K (Image created with BioRender.com). A — colonoscopy result before treatment, revealing deep ulcers in the sigmoid colon; B — MRI result of the sacroiliac joints, revealing signs of bilateral sacroiliitis; C — schematic representation of the pathogenesis of sacroiliitis and intestinal inflammation in Crohn's disease (DC — dendritic cells, Th — T-helper cells, MF — macrophages, TNF- α — tumor necrosis factor-alpha, Anti-TNF — tumor necrosis factor inhibitors); D — colonoscopy result after treatment, consistent with disease remission; E — MRI result of the sacroiliac joints after treatment, revealing residual signs of bilateral sacroiliitis

(with the patient lying on their back, upon abduction and flexion of the right knee and simultaneous pressure on the flexed right knee joint and the iliac crest on the opposite side, pain occurs in the area of the sacroiliac joint).

During colonoscopy: longitudinally arranged deep ulcers of the sigmoid colon; according to histological examination: chronic focal active colitis, colonic mucosa with architectural distortion due to proliferation of granulation tissue (Fig., A). Multispiral computed tomography revealed: segmental thickening of the colonic wall (splenic flexure, sigmoid colon).

To assess the condition of the sacroiliac joints, magnetic resonance imaging was performed. Conclusion: MRI signs of bilateral sacroiliitis (Fig., B).

Clinical diagnosis

Primary disease: Crohn's disease with colonic involvement, chronic course, inflammatory form, in the acute stage (Crohn's Disease Activity Index — 156 points). Extraintestinal manifestations: sacroiliitis.

Treatment

Adalimumab (a recombinant monoclonal antibody whose peptide sequence is identical to human IgG1) (Fig., C) [1].

On treatment, after 6 months: abdominal pain is no longer a concern, stool is formed 1–2 times per day, without pathological impurities. Patrick's test is negative. Follow-up colonoscopy: endoscopic picture of scarred colonic mucosa, most consistent with Crohn's disease in remission phase (Fig., D). Follow-up magnetic resonance imaging — residual MRI signs of bilateral sacroiliitis (Fig., E).

The patient's condition remains good throughout the 12-month follow-up period.

Commentaries

Alterations in the gut microbiota composition lead to the production of pro-inflammatory cytokines by dendritic cells. These cytokines promote the differentiation of naive T-helper cells (Th-0) into Th-17 cells, which sustain the inflammatory immune response, in part through the synthesis of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). These events are accompanied by a disruption of the intestinal mucosal-epithelial barrier integrity, leading to increased permeability and the development of bacterial translocation from the colonic lumen into the submucosal layer. This results in the sensitization of tissue macrophages and amplifies the local inflammatory immune response. Th-17 cells are capable of migrating through the

systemic bloodstream into the synovial cavity of the sacroiliac joints, where they induce and perpetuate inflammation via the production of TNF- α . Adalimumab, belonging to the class of tumor

necrosis factor- α inhibitors (Anti-TNF- α), selectively binds to and neutralizes TNF- α , thereby reducing the severity of the inflammatory immune response both in the colon and the joints.

References / Литература

1. Di Cola I., Vallocchia L., Cipriani P., Ruscitti P. Joint manifestations in inflammatory bowel diseases, "Red Flags" for the early recognition and management of related arthropathies: A narrative review. *J Clin Med*. 2025;14(5):1558. DOI: 10.3390/jcm14051558

Information about the authors

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases; Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Gastroenterologist at the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Head of the Reference Center for Microbiota of the Ministry of Health of Russia; Leading Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Anatoly I. Ulyanin* — Physician at the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Expert at the Coordination and Analytical Center for Chemical and Biological Safety; Junior Researcher at the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Samir Shek Mogamid — Resident Physician, specialization in Gastroenterology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: msheksyr@gmail.com;
1119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
1119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Сведения об авторах

Полужикова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; руководитель Референт-центра по микробиоте Минздрава России; ведущий научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Ульянин Анатолий Игоревич* — врач отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; эксперт Координационно-аналитического центра по обеспечению химической и биологической безопасности; младший научный сотрудник Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Шек Могаид Самир — врач-ординатор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: msheksyr@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Director of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Director of the Scientific and Technological Institute of Metabolic Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

1119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; директор Научно-технологического института метаболического здоровья, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Poluektova E.A., Shek M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.

Collection and processing of the material: Poluektova E.A., Ulianin A.I., Shek M.S., Shifrin O.S.

Writing of the text: Poluektova E.A., Ulianin A.I., Shek M.S., Shifrin O.S.

Editing: Poluektova E.A., Ulianin A.I., Shek M.S., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.

Proof checking and approval with authors: Ivashkin V.T., Ulianin A.I.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Полуэктова Е.А., Шек М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.

Сбор и обработка материалов: Полуэктова Е.А., Ульянин А.И., Шек М.С., Шифрин О.С.

Написание текста: Полуэктова Е.А., Ульянин А.И., Шек М.С., Шифрин О.С.

Редактирование: Полуэктова Е.А., Ульянин А.И., Шек М.С., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Ульянин А.И., Ивашкин В.Т.

Submitted: 29.09.2025 Accepted: 23.12.2025 Published: 26.02.2026
Поступила: 29.09.2025 Принята: 23.12.2025 Опубликовано: 26.02.2026



Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества клинической онкологии, Научного сообщества по изучению микробиома человека по лекарственным поражениям печени

В.Т. Ивашкин¹, О.М. Драпкина², К.Л. Райхельсон^{3,4}, С.В. Оковитый^{3,5}, М.В. Маевская¹, В.Р. Гречишникова^{1*}, М.С. Жаркова¹, О.В. Хлынова⁶, О.А. Гладков⁷, Т.А. Деева¹, С.А. Алексеенко⁸, В.А. Ахмедов⁹, И.Г. Бакулин¹⁰, Н.В. Бакулина¹⁰, А.Ю. Барановский³, Л.Г. Воложанина⁶, Е.В. Голованова¹¹, Д.В. Глушенков¹, А.И. Долгушина¹², О.А. Игумнова⁶, К.В. Ивашкин¹, И.В. Козлова¹³, Э.А. Кондрашина³, Л.Б. Лазебник¹¹, И.В. Маев¹¹, Н.В. Марченко^{3,14}, М.Ю. Надинская¹, А.В. Новик¹⁵, М.Ф. Осипенко¹⁶, Е.В. Пазенко^{3,4}, И.Ю. Пирогова¹⁷, М.К. Прашнова³, В.А. Приходько⁵, А.А. Саенко¹², Л.В. Тарасова¹⁸, Т.А. Тихонова¹³, П.Е. Ткаченко¹, И.Б. Хлынов¹⁹, Ю.В. Цыганова¹⁸

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация

⁷ Медицинский центр «Эвимед», Челябинск, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Омский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация

¹⁴ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁷ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

¹⁸ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация

¹⁹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

Цель представления: клинических рекомендаций заключается в обеспечении информационной поддержки для принятия врачами-гастроэнтерологами, врачами общей практики и врачами-терапевтами решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с лекарственными поражениями печени, с учетом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины.

Основное содержание. Клинические рекомендации содержат информацию о современных представлениях об этиологии, факторах риска и патогенезе лекарственных поражений печени, особенностях их клинического течения. Также в рекомендациях представлена информация об актуальных методах лабораторной и инструментальной, инвазивной и неинвазивной диагностики лекарственных поражений печени и их клинических фенотипов, подходах к их лечению с учетом наличия коморбидностей, особенностей диспансерного наблюдения и профилактики. Приведенная информация проиллюстрирована алгоритмами дифференциального диагноза, действий врача. Помимо этого, присутствует информация для пациента и критерии оценки качества оказания медицинской помощи.

Заключение. Осведомленность специалистов в вопросах диагностики, лечения и наблюдения пациентов с лекарственными поражениями печени способствует своевременной постановке диагноза и инициации лечения, что в отдаленной перспективе будет существенно влиять на их прогноз и качество жизни.

Ключевые слова: гепатотоксичность, лекарственно-индуцированный аутоиммунopodobный гепатит, поражение печени, острая печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, печеночная панель, стеатоз печени, стеатогепатит, дислипидемии, жировая болезнь печени, кардиометаболические факторы риска, неалкогольный стеатогепатит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Маевская М.В., Гречишникова В.Р., Жаркова М.С., Хлынова О.В., Гладков О.А., Деева Т.А., Алексеенко С.А., Ахмедов В.А., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Вологжанина Л.Г., Голованова Е.В., Глушенков Д.В., Долгушина А.И., Игумнова О.А., Ивашкин К.В., Козлова И.В., Кондрашина Э.А., Лазебник Л.Б., Маев И.В., Марченко Н.В., Надинская М.Ю., Новик А.В., Осипенко М.Ф., Пазенко Е.В., Пирогова И.Ю., Прашнова М.К., Приходько В.А., Саенко А.А., Тарасова Л.В., Тихонова Т.А., Ткаченко П.Е., Хлынов И.Б., Цыганова Ю.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества клинической онкологии, Научного сообщества по изучению микробиома человека по лекарственным поражениям печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):70–146. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-70-146>

Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Drug-Induced Liver Injury

Vladimir T. Ivashkin¹, Oksana M. Drapkina², Karina L. Raikhelson^{3,4}, Sergey V. Okovityi^{3,5}, Marina V. Maevskaya¹, Vasilisa R. Grechishnikova^{1*}, Maria S. Zharkova¹, Olga V. Khlynova⁶, Oleg A. Gladkov⁷, Tatiana A. Deeva¹, Sergei A. Alekseenko⁸, Vadim A. Akhmedov⁹, Igor G. Bakulin¹⁰, Natalia V. Bakulina¹⁰, Andrey Yu. Baranovsky³, Lyudmila G. Vologzhanina⁶, Elena V. Golovanova¹¹, Dmitry V. Glushenkov¹, Anastasia I. Dolgushina¹², Oxana A. Igumnova⁶, Konstantin V. Ivashkin¹, Irina V. Kozlova¹³, Elina A. Kondrashina³, Leonid B. Lazebnik¹¹, Igor V. Maev¹¹, Natalia V. Marchenko^{3,14}, Maria Yu. Nadinskaia¹, Aleksei V. Novik¹⁵, Marina F. Osipenko¹⁶, Ekaterina V. Pazenko³, Irina Yu. Pirogova¹⁷, Mariya K. Prashnova³, Veronika A. Prikhodko⁴, Anna A. Saenko¹², Larisa V. Tarasova¹⁸, Tatiana A. Tikhonova¹³, Petr E. Tkachenko¹, Igor B. Khlynov¹⁹, Yulia V. Tsyganova¹⁸

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

⁷ Evimed Medical Center, Chelyabinsk, Russian Federation

⁸ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁰ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

¹² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

¹³ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

¹⁴ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁵ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁶ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁷ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

¹⁸ I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

¹⁹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Aim. The clinical guidelines are intended to provide information support for making decisions by gastroenterologists, general practitioners and internists that will improve the quality of medical care for patients with drug-induced liver injury, taking into account the latest clinical data and principles of evidence-based medicine.

Key points. Clinical guidelines contain information about current views on etiology, risk factors and pathogenesis of drug-induced liver injury, peculiarities of its clinical course. Also, the recommendations provide information on current methods of laboratory and instrumental diagnostics, invasive and non-invasive tools for drug-induced liver injury disease and its clinical phenotypes assessment; approaches to its treatment, considering the presence of comorbidities, features of dispensary monitoring and prophylaxis. The information is illustrated with algorithms of differential diagnosis and physician's actions. In addition, there is information for the patient and criteria for assessing the quality of medical care.

Conclusion. Awareness of specialists in the issues of diagnosis, treatment and follow-up of patients with drug-induced liver injury contributes to the timely diagnosis and initiation of treatment, which in the long term will significantly affect their prognosis and quality of life.

Keywords: hepatotoxicity, drug-induced autoimmune-like hepatitis, liver injury, acute liver failure, hepatic encephalopathy, liver panel, liver steatosis, steatohepatitis, dyslipidemia, fatty liver disease, cardiometabolic risk factors, nonalcoholic steatohepatitis

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

For citation: Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Maevskaya M.V., Grechishnikova V.R., Zharkova M.S., Khlynova O.V., Gladkov O.A., Deeva T.A., Alekseenko S.A., Akhmedov V.A., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Vologzhanina L.G., Golovanova E.V., Glushenkov D.V., Dolgushina A.I., Igumnova O.A., Ivashkin K.V., Kozlova I.V., Kondrashina E.A., Lazebnik L.B., Maev I.V., Marchenko N.V., Nadinskaia M.Yu., Novik A.V., Osipenko M.F., Pazenko E.V., Pirogova I.Yu., Prashnova M.K., Prikhodko V.A., Saenko A.A., Tarasova L.V., Tikhonova T.A., Tkachenko P.E., Khlynov I.B., Tsyganova Yu.V. Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Drug-Induced Liver Injury. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):70–146. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-70-146>

Термины и определения

Бессимптомное повышение трансаминаз — преходящее повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в ответ на назначение нового лекарственного средства, не сопровождающееся другими признаками повреждения печени, представляющее собой адаптационную реакцию.

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками), частным случаем которого является лекарственное поражение печени.

Закон Хая — прогностическое правило, сформулированное Хаем Циммерманом для лекарственного поражения печени гепатоцеллюлярного типа: повышение активности АЛТ > 3 верхних границ нормы (ВГН) с желтухой (повышение уровня билирубина более 42 мкмоль/л) определяет высокий (10 % и более случаев) риск развития острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа — класс противоопухолевых лекарственных препаратов (моноклональных антител), нацеленных

на цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) и пилимумаб** и др., рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) ниволумаб**, пембролизумаб** и др. и его лиганд (PD-L1) (относятся к группе АТХ: ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1 / лиганд запрограммированной смерти 1), ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3)).

Иммуноопосредованная нежелательная реакция — побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы при проведении противоопухолевой иммунотерапии.

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность.

Коэффициент R — отношение сывороточной активности аланинаминотрансферазы (АЛТ/АЛТ(ВГН)), поделенное на отношение сывороточной активности щелочной фосфатазы (ЩФ/ЩФ (ВГН)). Значение $R \geq 5$ идентифицирует гепатоцеллюлярный тип поражения печени, тогда как значение $R \leq 2$ классифицирует холестатический тип поражения печени, а значение $5 > R > 2$ отражает смешанный тип ЛПП.

Лекарственное взаимодействие — явление, при котором одновременное применение двух и более лекарственных средств дает эффект, отличающийся от эффекта каждого из них в отдельности.

Лекарственное поражение печени — повреждение печени, вызванное любым лекарственным средством, включая малые синтетические молекулы, препараты биологического происхождения, фитопродукты, диетические и биологически активные добавки.

Лекарственное средство — это вещество или смесь веществ для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или изменения физиологических функций организма.

Лекарственно-индуцированный аутоиммунподобный гепатит — поражение печени, вызванное приемом лекарственных препаратов и имитирующее классический аутоиммунный гепатит.

Медицинская реабилитация — комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и/или компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

Нежелательная реакция — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата.

Острая печеночная недостаточность — быстрое (менее 26 недель) и внезапное нарушение функции печени с развитием гипокоагуляции ($\text{МНО} > 1,5$) и печеночной энцефалопатии у пациента без предшествующего заболевания печени.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Печеночная энцефалопатия — комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Подозреваемое лекарственное средство — вещество или смесь веществ для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или изменения физиологических функций организма, прием которого связывают с развитием лекарственного поражения печени.

Показатели состояния печени, или печеночная панель — параметры биохимического анализа крови, которые включают показатели уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина, альбумина и отражают воспаление, холестаза, синтетическую функцию.

Причинное лекарственное средство — вещество или смесь веществ для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или изменения физиологических функций организма, прием которого привел к развитию лекарственного поражения печени.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и/или физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Средние базовые значения трансаминаз — средние уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, которые были у пациента с фоновым заболеванием печени при развитии лекарственного поражения печени.

Стеатоз печени — аккумуляция жира в печени, при которой накопление липидов происходит более чем в 5 % гепатоцитов.

Стеатогепатит — аккумуляция жира в печени, сопровождающаяся внутридольковым воспалением, баллонной дегенерацией гепатоцитов и возможным развитием фиброза.

Трансплантация печени — хирургическая операция, которая заключается в замене поврежденной печени целой или частью здоровой печени, полученной от другого человека, называемого донором.

Тяжелое заболевание печени — общее название для различных состояний, при которых печень значительно повреждена и не может выполнять свои функции.

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что полученный от применения медицинского вмешательства эффект является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их воздействия.

Фармакокинетика — раздел фармакологии, который изучает, как организм абсорбирует, распределяет, метаболизирует и выделяет лекарственные средства после их введения. Она описывает, какие процессы происходят с лекарствами в организме, насколько быстро и в каком объеме они попадают в кровь и ткани, а также как долго они остаются в организме.

Феномен адаптации (толерантности) — снижение реакции организма на повторное введение лекарственного средства.

Фоновое заболевание печени — заболевание печени, которое предшествует другому заболеванию печени и может влиять на его течение и прогноз.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лекарственное поражение печени (ЛПП) — повреждение печени, вызванное любым лекарственным средством (ЛС), включая малые синтетические молекулы, препараты биологического происхождения, фитопродукты, диетические и биологически активные добавки (БАД). Мишенями для повреждающих агентов могут быть гепато-, холангиоциты, звездчатые клетки и эндотелий синусоидов [1, 2].

В англоязычной литературе для обозначения таких заболеваний используется термин drug-induced liver injury (DILI), в русскоязычной литературе — термины «лекарственные поражения печени» (ЛПП) и «лекарственно-индуцированные поражения печени» (ЛИПП) [1, 2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология

ЛПП может вызываться широким спектром лекарств, фитопродуктов, диетических добавок и БАД. Существуют различные базы данных, регистрирующие и содержащие информацию о нежелательных реакциях на ЛС, в том числе ЛПП:

- База данных ВОЗ VigiBase® (www.who-umc.org);
- База данных Европейского медицинского агентства (<http://www.adrreports.eu/en/search.html>);
- Центр по фармаконадзору Lareb, Нидерланды (<https://www.lareb.nl/en/databank/>);
- Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (<http://www.meddra.org/>);

- Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), Food and Drug Administration (FDA) (<https://diln.org/>);

- The Liver Toxicity Knowledge Base (LTKB), FDA (<https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge>) и др.

Удобным информационным ресурсом служит LiverTox — регистр DILIN (онлайн-ресурс: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>), включающий рецептурные и безрецептурные ЛС и развернутую характеристику ЛПП (эпидемиологические данные, механизм гепатотоксичности и особенности клиники и т. д.), которые они вызывают. Оценить потенциал отдельных ЛС вызывать ЛПП, а также составить прогноз возможной тяжести ЛПП позволяет другая база данных — DILIRank. В настоящее время в нее входит 1036 препаратов (онлайн-ресурс: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset>).

Патогенез

ЛПП реализуется посредством ряда патогенетических механизмов (табл. 1), к ним относятся:

- *прямые*, вызванные препаратами с прямым и предсказуемым дозозависимым эффектом. Такое повреждение встречается чаще, чем другие, воспроизводимо на животной модели. Оно развивается, как правило, при достижении высоких терапевтических или превышающих их доз (конкретные значения могут варьировать для разных людей) после короткого латентного периода (в течение 1–5 дней);

- *идиосинкразические*, для которых характерно использование препаратов без исходного гепатотоксического потенциала и не зависящие от его дозы. Токсический эффект непредсказуем, индивидуален, не воспроизводим на животной модели, как правило, обусловлен генетическими особенностями пациента. Латентный период вариателен, может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев, в некоторых случаях — лет [3];

- *непрямые* (опосредованные) повреждения — это повреждения печени, которые не вызваны непосредственным воздействием ЛС на данный орган, а развиваются опосредованно (вторично по отношению к воздействию ЛС на иммунные реакции, метаболические процессы, другие органы и системы и т. п.) [4, 5].

Факторы риска ЛПП

Универсальных факторов риска развития ЛПП не существует, они варьируют в зависимости от применяемого ЛС (см. также табл. 4 «Основные факторы риска развития ЛПП» в Приложении АЗ, раздел 5.1.1 «Первичная профилактика ЛПП»).

К факторам риска развития ЛПП относят следующие.

1. Факторы, связанные с пациентом

- *Возраст*. Пожилые люди более восприимчивы к ЛПП из-за возрастных изменений в метаболизме

Таблица 1. Механизмы лекарственного повреждения печени (по CIOMS (2020) с изм.) [4, 5]

Параметры	Прямое (гепатотоксическое поражение)	Идиосинкразическое поражение	Непрямое (опосредованное)
Частота	Часто	Редко	Средняя
Дозозависимость	+	—	—
Предсказуемость	+	—	Частично
Воспроизводимость	+	—	Частично
Латентный период	Быстро (дни)	Вариабельно (дни, месяцы, годы)	Медленно (месяцы)
Лекарственные средства (примеры)	Парацетамол**, метотрексат**	Амоксициллин + клавулановая кислота**, другие бета-лактамы антибактериальные препараты (цефалоспорины), изониазид**, нитрофурантоин	Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, моноклональные антитела к В-лимфоцитарным антигенам CD20, ингибиторы протеинкиназы
Механизм	Дозозависимая гепатотоксичность	Идиосинкразическая метаболическая или иммунная реакция хозяина	Косвенное воздействие на печень или иммунитет

лекарств и функции печени [6]. С возрастом возрастает риск ЛПП из-за приема некоторых лекарственных препаратов, таких как изониазид**, амоксициллин + клавулановая кислота** и нитрофурантоин [7]. С практической точки зрения возраст как фактор риска имеет значение при прогнозировании конкретных типов и фенотипов ЛПП. У пожилых лиц чаще встречается холестатический тип ЛПП и хроническое ЛПП [8, 9]. Напротив, у молодых чаще встречается гепатоцеллюлярный тип ЛПП, выше риск ЛПП вследствие приема вальпроевой кислоты** и нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП) [8–10].

● *Пол.* Считается, что женщины страдают ЛПП чаще, чем мужчины, возможно, из-за гормональных различий и особенностей метаболизма некоторых ЛС, однако этому положению нет убедительных доказательств. Женский пол может служить независимым фактором риска гепатоцеллюлярного фенотипа ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности (женщины составляют 77–89 %) [11, 12].

● *Недостаточность питания (мальнутриция) / ожирение* [13]. Например, ожирение повышает риск развития поражения печени при применении галотана**, а тамоксифен** является триггером развития стеатогепатита и фиброза печени. Гепатотоксичность изониазида** и парацетамола** повышается при голодании [14].

● *Генетическая предрасположенность* играет значимую роль при идиосинкразических ЛПП. Некоторые мутации могут играть основную роль в их развитии, в случаях если продукт гена имеет определяющее значение в метаболизме ЛС. Но чаще имеется полигенная восприимчивость, связанная с влиянием генетических факторов на иммунный

ответ, митохондриальную функцию и т. п. [15]. Доказано, что некоторые генетические варианты увеличивают риск развития ЛПП. Полиморфизм *PTPN22* rs2476601 является генетическим фактором риска для многих ЛС и основных этнических групп, вероятно, из-за его воздействия на иммунный ответ [16]. Для гепатотоксичности ряда ЛС описаны ассоциации с антигеном лейкоцитов человека (human leucocyte antigen, HLA). Так, предрасположенность к амоксициллин-клавуланат-индуцированному ЛПП определяется гаплотипом DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602 [17]. Выявлен ряд не-HLA-ассоциаций, например полиморфизмы в гене N-ацетилтрансферазы 2 являются фактором риска при ЛПП, вызванном изониазидом** [18, 19].

● *Заболевания печени.* Отдельные заболевания печени могут быть факторами риска развития ЛПП, обусловленного некоторыми ЛС. Например, вирусный гепатит — фактор риска ЛПП, ассоциированный с изониазидом**, а неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — с ЛПП, ассоциированным с тамоксифеном**. Кроме того, фоновое заболевание печени при развитии ЛПП может ухудшать их течение и прогноз. Подробную информацию об этом следует смотреть в инструкциях по применению ЛС и базах данных ЛПП.

● *Внепеченочные заболевания.* Имеющиеся соматические заболевания могут быть взаимосвязаны с риском ЛПП или ухудшать их прогноз. Например, у пациентов с сахарным диабетом тяжесть течения ЛПП повышается на фоне применения противотуберкулезных препаратов. Сахарный диабет ассоциирован с риском смерти или трансплантации печени (ТП) [13, 20].

● *ЛПП в анамнезе.* Следует избегать повторного приема причинного или подозреваемого ЛС или его аналога, поскольку тяжесть повторной

лекарственной реакции может быть выше первичной. Для некоторых ЛПП характерны перекрестные реакции с другими ЛС.

- **Алкоголь.** Употребление алкоголя — фактор риска развития ЛПП при использовании определенных ЛС. Хроническое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах некоторых препаратов, значительно увеличивает их тяжесть при применении парацетамола**, изониазида**, взаимосвязано с ЛПП, вызванным анаболическими стероидами [21, 22]. При этом злоупотребление алкоголем, по-видимому, не взаимосвязано с риском тяжелых исходов при идиосинкразических ЛПП [22].

- **Табакокурение** индуцирует повышение активности ферментов, участвующих в биотрансформации ЛС, в частности CYP1A2, поэтому обсуждается как возможный фактор риска ЛПП [10]. Но значение табакокурения для развития ЛПП не доказано. В то же время имеются описания случаев, когда курение электронных сигарет само по себе может вызвать тяжелое поражение печени [23].

II. Факторы, связанные непосредственно с ЛС

- **Химическая структура, молекулярная масса, липофильность.** ЛС с большой молекулярной массой или высокой липофильностью в целом активнее задерживаются в печени и обладают более выраженным потенциалом индуцировать гепатотоксичность [24, 25].

- **Суточная доза препарата.** Учет этого параметра важен как для ЛС, для которых характерна четкая дозозависимая гепатотоксичность (например, парацетамола**), так и для препаратов, способных вызывать идиосинкразические реакции (считается, что при дозе менее 50–100 мг/сут риск идиосинкразической гепатотоксической реакции ниже, чем при использовании более высоких доз) [26, 27].

- **Фармакодинамика (особенности взаимодействия с биосубстратом).** Некоторые ЛС способны напрямую повреждать ключевые метаболические пути в клетках печени, вызывая нарушение их функций (например, парацетамол**, вальпроевая кислота**, амидарон** и др.) [28, 29].

- **Фармакокинетика (период полувыведения, образование активных метаболитов, гаптенизация).** Особенности прохождения ЛС по метаболическим путям трансформации могут привести к образованию токсичных метаболитов, которые способны вызвать повреждение печени. Наиболее часто этот механизм реализуется при участии цитохрома P450 (например, CYP3A4 и др.), а также через механизм гаптенизации, приводящий к индукции опосредованного лимфоцитами иммунного ответа. При этом важное значение имеет длительность экспозиции ЛС или его метаболита. Чем активнее (более чем на 50 %) идет метаболизм ЛС в печени, тем более высокая корреляционная связь

обнаруживается с повышением аланинаминотрансферазы, риском развития печеночной недостаточности и летальным исходом [24, 30].

- **Класс-эффект ЛС, перекрестная реактивность.** Учитывая, что химическая структура ЛС значимо влияет на риск и характер ЛПП, в рамках схожих химических классов можно ожидать те или иные проявления гепатотоксичности (например, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), производные фенотиазина и др.) [31].

- **Лекарственные взаимодействия** (комбинация двух и более потенциально гепатотоксичных препаратов повышает риск ЛПП в 6 раз [32]).

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Оценка распространенности ЛПП затруднительна в связи с различиями в отчетности в разных странах мира, разнообразием методов оценки эпидемиологических данных, недостаточной настороженностью врачей, сложностью точного определения причин повреждения печени.

Сложности выявления и диагностики ЛПП также связаны с неспецифичностью их симптомов, вариативностью сроков манифестации, фоновыми и/или сопутствующими заболеваниями и/или осложнениями, а также возможной полипрагмазией. Кроме того, нужно помнить и о других факторах, мешающих оценке распространенности ЛПП: возможном нежелании как пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, антипсихотических средств (нейролептиков), препаратов для лечения эректильной дисфункции и др.), так и врачей документировать ятрогенные заболевания; неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики, недостаточным количеством крупномасштабных исследований по этой проблеме. Кроме того, регистрируются преимущественно тяжелые поражения печени, что сопровождается недостаточным учетом легких форм ЛПП.

По разным оценкам, в развитых странах заболеваемость ЛПП среди населения в целом составляет 3–19 на 100 тыс. человек в год, по другим данным — 3–6 % от всех случаев применения ЛС [33–35]. Распространенность ЛПП среди госпитализированных пациентов составляет 1,4–4,4 % [33, 36, 37].

По данным метаанализа (2022), общая заболеваемость ЛПП в мире — 4,94 на 100 тыс. человеко-лет (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 4,05–5,83) [6]. При этом частота ЛПП отличается в разных регионах: в Азии — 17,82 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ: 6,26–29,38), в Северной Америке — 1,72 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ: 0,48–2,95). Однако в силу ранее описанных причин эти цифры, вероятнее всего, существенно занижены.

ЛПП является одной из основных причин острой печеночной недостаточности (ОПН)

в развитых странах, например в США и Западной Европе [38]. Во всем мире отмечается рост ЛПП вследствие приема фитопродуктов и БАД (до 25–50 % случаев ЛПП), что, вероятнее всего, связано с их широкой доступностью, активной рекламой, возможностью приобрести без рецепта и использовать самостоятельно в различных комбинациях, а также зачастую с ошибочным представлением о натуральности и безопасности этих препаратов [39–41]. Кроме того, разработка и внедрение новых методов лечения, в том числе злокачественных новообразований, ожидаемо могут привести к увеличению числа случаев ЛПП. В разных странах и регионах список препаратов, вызывающих ЛПП, может отличаться из-за особенностей назначения лекарств и преимущественного использования разных БАД, фитопродуктов.

В Российской Федерации (РФ) острые ЛПП регистрируются у 2,7 % госпитализированных пациентов, однако полных и точных эпидемиологических данных в открытом доступе нет [42]. Это связано с отсутствием общенационального регистра ЛПП и систематического сбора данных о случаях их развития, причинах и исходах. В РФ контроль за оборотом и безопасностью ЛС ведет Росздравнадзор (<https://roszdravnadzor.gov.ru/>).

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

K71 Токсическое поражение печени. Включены: лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени; токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

При необходимости идентифицировать токсическое вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX):

K71.0 Токсическое поражение печени с холестазом.

K71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом.

K71.2 Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита.

K71.3 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита.

K71.4 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита.

K71.5 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита.

K71.6 Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках.

K71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени.

K71.8 Токсические поражения печени с картиной других нарушений печени.

K71.9 Токсическое поражение печени неуточненное.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1. Классификация ЛПП по основному механизму повреждения печени

ЛПП подразделяют на (табл. 1):

- прямые,
- идиосинкразические,
- опосредованные (см. раздел 1.2 «Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»).

1.5.2. Лабораторные (биохимические) типы (паттерны) лекарственного повреждения печени

Препараты и их метаболиты воздействуют на разные клетки-мишени (гепатоциты, холангиоциты, звездчатые клетки, эндотелий синусоидов) и структуры печени, что находит отражение в повышении активности различных ферментов. Учитывая это, выделяют три лабораторных типа (паттерна) ЛПП в зависимости от преобладания повышения активности АЛТ или щелочной фосфатазы (ЩФ):

- гепатоцеллюлярный,
- холестатический,
- смешанный.

Для определения типа ЛПП используют коэффициент R (R -value) — соотношение активности АЛТ (кратность к верхней границе нормы (ВГН)) и ЩФ (кратность к ВГН). (Подробно определение типа ЛПП описано в разделе 2.3.1 «Основные лабораторные диагностические исследования»).

На основании лабораторного типа ЛПП определяется диагностическая тактика, с ее учетом проводится установление причинно-следственных связей и оценка прогноза (см. раздел 2) [2, 43].

1.5.3. Классификация ЛПП по длительности

В зависимости от времени, на протяжении которого сохраняются лабораторные и/или инструментальные и/или клинические признаки повреждения печени, различают острое и хроническое ЛПП. Хроническое ЛПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени, а подразумевает длительное сохранение изменений в ее состоянии после воздействия ЛС. Обсуждаются различные сроки для установления диагноза хронического ЛПП, поскольку фиброз печени может формироваться уже через 3 мес. от начала гепатоцеллюлярного типа ЛПП, в то же время холестатические ЛПП разрешаются, как правило, медленно. Большинство гепатологических ассоциаций предлагают выделять следующие временные критерии:

- острое ЛПП (при сохранении изменений со стороны печени менее 3 мес. при гепатоцеллюлярном типе и менее 6 мес. при холестатическом типе);
- персистирующее ЛПП (при сохранении изменений со стороны печени более 3 мес.

при гепатоцеллюлярном ЛПП и более 6 мес. при холестатическом ЛПП);

- хроническое ЛПП при сохранении изменений более 1 года [13, 44].

1.5.4. Фенотипы ЛПП

ЛПП принято подразделять на фенотипы на основании клинических, лабораторных, инструментальных, а в отдельных случаях — и морфологических данных. Фенотипы ЛПП достаточно разнообразны и могут имитировать практически любой вариант острого или хронического заболевания печени. Некоторые из них ассоциированы с жизнеугрожающими исходами и крайне негативным прогнозом (например, ОПН, синдром исчезающих желчных протоков (СИЖП), цирроз печени (ЦП), декомпенсация уже имеющегося у пациента ЦП) [4, 5].

Деление на фенотипы предлагается, чтобы описать различные формы заболевания. Оно полезно для диагностики и дифференциальной диагностики ЛПП, помогает в установлении причинно-следственной связи (поскольку с разными ЛС связаны различные фенотипы).

Общепринятой классификации по фенотипам не существует. Наиболее часто выделяемые

фенотипы, их лабораторная характеристика (тип) и морфологическое выражение приведены в таблице 2. Наиболее значимые фенотипы рассмотрены далее (раздел 1.6 «Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»).

1.5.5. Гистологическая классификация ЛПП

В настоящее время не существует единой валидизированной гистологической классификации ЛПП.

Морфологически изменения при ЛПП разнообразны, могут имитировать практически все заболевания печени, иметь признаки острого и хронического поражения, продвинутого фиброза или ЦП [2, 45]. Исследование биоптатов печени пациента позволяет определить характер гистологического повреждения, но не является необходимым при большинстве случаев ЛПП (см. раздел 2.4.1 «Патолого-анатомическое исследование») [46, 47].

При гепатоцеллюлярном типе ЛПП могут выявляться: некровоспалительные изменения в биоптатах печени (воспалительные инфильтраты и некрозы различной степени выраженности в дольках (очаговые, сливные, мостовидные)); портальное и перипортальное воспаление; пограничный

Таблица 2. Основные фенотипы лекарственного поражения печени, их сопоставление с типами и морфологическими паттернами

Фенотип	Лабораторный тип	Основные морфологические признаки
Острый некроз печени	Гепатоцеллюлярный	Центролобулярный некроз
Острый гепатит	Гепатоцеллюлярный	Острый гепатит
Острый холестатический гепатит	Холестатический и смешанный	Холестатический гепатит
DRESS-синдром с вовлечением печени	Чаще холестатический	Зональный или сливной некроз, лимфоцитарно-эозинофильный инфильтрат
Лекарственно-индуцированный аутоиммунopodobный гепатит	Гепатоцеллюлярный	Признаки аутоиммунного гепатита (лимфоплазмощитарный перипортальный или лобулярный гепатит)
Острый/чистый холестаз	Холестатический	Внутрипеченочный холестаз
Синдром исчезающих желчных протоков	Холестатический	Дуктопения
Иммуноопосредованный гепатит	Гепатоцеллюлярный	Панлобулярный гепатит или центрозональный некроз, лимфоцитарно-эозинофильный инфильтрат
Вторичный склерозирующий холангит (лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит)	Холестатический и смешанный	Холангит
Стеатоз и стеатогепатит	Возможен гепатоцеллюлярный	Микро- или макровезикулярный стеатоз, стеатогепатит
Синдром синусоидальной обструкции / веноокклюзионная болезнь печени	Гепатоцеллюлярный	Повреждение эндотелия синусоидов, обструкция просвета сосудов
Пелиозный гепатит	—	Образование пелиозных лакун
Узловая регенераторная гиперплазия	—	Доброкачественная пролиферация гепатоцитов, формирующих узлы
Доброкачественные и злокачественные опухоли	—	Аденома, карцинома, холангиокарцинома, ангиосаркома

гепатит; признаки апоптоза; гранулемы и др., что чаще соответствует картине острого или хронического гепатита. Изменения могут сопровождаться признаками холестаза [46].

При холестатическом типе ЛПП в биоптатах могут быть обнаружены следующие признаки:

- чистый холестаз — скопление желчи в расширенных канальцах и внутри цитоплазмы гепатоцитов без признаков сопутствующего воспаления;
- хронический холестаз, который сохраняется в течение длительного времени и приводит к тяжелому повреждению желчных протоков и их потере [48]. При потере более 50 % желчных протоков диагностируется СИЖП;
- острый холестатический гепатит — наличие холестаза сопровождается более выраженным дольковым воспалением [49].

Лекарственный стеатоз и стеатогепатит относятся к реже диагностируемым гистологическим проявлениям ЛПП. При ЛПП выделяют микровезикулярный, макровезикулярный и смешанный стеатоз [50].

ЛПП с поражением сосудов может привести к развитию узелковой регенеративной гиперплазии, облитерирующей портальной венопатии и синдрому синусоидальной обструкции (веноокклюзионной болезни) [47, 51].

Также при приеме некоторых ЛПП описаны гистологические признаки, специфичные для причинного ЛС: матово-стекловидная цитоплазма гепатоцитов при приеме фенитоина** и барбитуратов [52]; фосфолипидоз (гепатоциты с пенистой зернистостью цитоплазмы) при приеме противомаларийных препаратов [50, 53] и др.

Наличие признаков фиброза и/или ЦП в биоптатах определяет длительное (хроническое) течение заболевания печени [2, 54].

Некоторые морфологические изменения печени ассоциированы с прогнозом ЛПП [2]. Поражение протоков служит маркером худшего прогноза ЛПП, тогда как наличие эозинофильной инфильтрации

и гранулем в биоптатах печени ассоциировано с лучшим исходом заболевания [54, 55].

1.5.6. Классификация ЛПП по степени тяжести

Повышение уровня трансаминаз (АЛТ в частности) не может быть самостоятельной основой для оценки степени тяжести ЛПП, поскольку не служит прогностическим маркером того или иного исхода заболевания.

Международной рабочей группой экспертов (International DILI Expert Working Group) была предложена шкала с 4 степенями тяжести (табл. 3) [56].

При оценке гепатотоксичности противоопухолевых препаратов тяжесть нежелательных реакций со стороны печени оценивается с использованием критериев Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events — Общие терминологические критерии нежелательных явлений, СТСАЕ), которые указаны в (Приложении Г2).

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина ЛПП зависит от его лабораторного типа, клинического фенотипа, а также тяжести повреждения печени (имеются признаки печеночной недостаточности или нет), острого или хронического течения. В ряде случаев ЛПП протекает бессимптомно и выявляется при исследовании лабораторных показателей или применении методов визуальной диагностики (например, фокальная нодулярная гиперплазия аденомы печени). Помимо этого, у некоторых лекарственных препаратов есть хорошо документированные гепатотропные нежелательные реакции с определенными клиническими симптомами и характеристиками.

Таблица 3. Степени тяжести ЛПП согласно International DILI Expert Working Group (2011) [56, 57]

Степень	Критерии диагностики
Легкая	АЛТ ≥ 5 ВГН или ЩФ ≥ 2 ВГН и общий билирубин < 2 ВГН
Умеренная	АЛТ ≥ 5 ВГН или ЩФ ≥ 2 ВГН и общий билирубин ≥ 2 ВГН или наличие симптомов гепатита*
Тяжелая	АЛТ ≥ 5 ВГН или ЩФ ≥ 2 ВГН и общий билирубин ≥ 2 ВГН или наличие симптомов гепатита* и выполняется как минимум один из критериев: - МНО $> 1,5$, - асцит и/или энцефалопатия, продолжительность заболевания < 26 нед., отсутствие ЦП, - острая недостаточность другого органа вследствие ЛПП
Фатальная / трансплантация	Смерть или трансплантация печени вследствие ЛПП

Примечание: * к симптомам гепатита относят утомляемость, слабость, тошноту, рвоту, боль в правом подреберье, кожный зуд, сыпь, желтуху, снижение аппетита, немотивированное, непреднамеренное снижение массы тела.

Типичными и неспецифическими клиническими признаками гепатоцеллюлярного типа повреждения печени являются утомляемость и слабость, иногда — ощущение тяжести в области правого подреберья, желтуха (при повышении уровня билирубина в крови, как правило, за счет его обеих фракций).

При холестатическом типе ЛПП пациенты жалуются на кожный зуд (на теле видны следы расчесов), что нередко нарушает их сон; желтуху (уровень билирубина повышается преимущественно за счет прямой фракции).

Развитие/присоединение печеночной недостаточности клинически проявляется печеночной энцефалопатией разной степени тяжести (скрытая и явная), геморрагическим синдромом (экхимозы, преимущественно в местах инъекций), иногда отеками и асцитом за счет нарушения синтеза альбумина, особенно при хроническом течении ЛПП с продвинутой фиброзом/ЦП.

При смешанном типе ЛПП указанные выше симптомы могут сочетаться.

Некоторые формы ЛПП имеют специфическую симптоматику, которая помогает установить диагноз.

Лекарственно-индуцированный аутоиммунopodobный гепатит

Лекарственно-индуцированный аутоиммунподобный гепатит (ЛИ-АПГ, другие определения: аутоиммунподобный лекарственный гепатит, иммуноопосредованный аутоиммунный гепатит) — это поражение печени, вызванное приемом лекарственных препаратов и имитирующее классический аутоиммунный гепатит (АИГ), относится к категории идиосинкразических и опосредованных реакций.

Термин ЛИ-АПГ предложен экспертами в результате совместной работы Консорциума по лекарственным поражениям печени (Drug-Induced Liver Injury consortium) и Международной группы по аутоиммунному гепатиту (International Autoimmune Hepatitis Group) [58].

По данным отдельных исследований, ЛИ-АИГ составляет 2,0–9,2 % от зарегистрированных случаев ЛПП [59–62].

В клинической картине могут иметь место общие симптомы, такие как слабость, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, лихорадка, боль в суставах. Печеночные проявления могут включать желтуху, потемнение мочи, осветление кала, гепатомегалию, боль или дискомфорт в правом подреберье.

Описано более 40 различных препаратов, которые могут вызывать ЛИ-АПГ, в том числе нитрофурантоин, метилдопа**, миноциклин, интерфероны, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (преимущественно аторвастатин**, реже симvastatin** и розувастатин, что составляет 8,5–27,2 % от всех связанных с применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) ЛПП [63], метилпреднизолон**, диклофенак**, противоопухолевые препараты классов ингибиторов протеинкиназы

(наиболее часто — иматиниб**, реже — пазопаниб**) и моноклональных антител и конъюгатов антител (например, ипилимумаб**, ниволумаб** и др.), иммунодепрессанты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) (например, инфликсимаб**, адалимумаб**), фитопродукты и БАД (например, тиноспора сердцелистная (*Tinospora cordifolia*)). При этом некоторые ЛС и вакцины могут служить триггером развития истинного АИГ [58, 64–66].

Лабораторные гистологические признаки, которые могут быть выявлены при ЛИ-АПГ, идентичны таковым при АИГ, а специфические маркеры, которые позволили бы разграничить эти два состояния, отсутствуют. Для ЛИ-АПГ характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП, повышение уровня сывороточного иммуноглобулина G (IgG) и выявление аутоантител. Гистологические изменения, определяемые в печени при ЛИ-АПГ, также близки к таковым при классическом АИГ, за исключением отсутствия выраженного фиброза и ЦП [67]. В то же время при длительном приеме ЛС, вызывающих ЛИ-АПГ, были зафиксированы и случаи ЦП [68].

Основным отличием ЛИ-АПГ от истинного АИГ служит отсутствие рецидивов [58, 68] после отмены иммунодепрессантов.

В последние годы произошли существенные изменения в спектре препаратов, вызывающих ЛИ-АПГ, что связано с увеличением использования биологических препаратов, широким внедрением иммунотерапии в онкологию, изменением подходов к лечению различных заболеваний.

DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Редкая форма ЛПП — DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), заболеваемость составляет 0,9 на 100 тыс. населения и от 2,18 до 40 на 100 тыс. стационарных пациентов [69]. Согласно проспективному исследованию RegiSCAR, летальность составляет 1,7 % [70].

Чаще всего к развитию DRESS-синдрома приводят противоэpileптические препараты (карбамазепин**, ламотриджин, фенobarбитал**, фенитоин**, окскарбазепин**), антибактериальные препараты системного действия (амоксциллин**, ампициллин**, азитромицин**, левофлоксацин**, миноциклин, ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]**, ванкомицин**), противотуберкулезные препараты (этамбутол**, изониазид**, пиразинамид**, рифампицин**), препараты класса НПВП (ацетилсалициловая кислота**, целекоксиб, диклофенак**, ибупрофен**, пироксикам), а также такие средства, как аллопуринол**, амитриптилин**, дапсон**, гидроксихлорохин**, иматиниб**, невирапин**, омепразол**, сульфасалазин** [69]. В патогенезе DRESS-синдрома рассматриваются три ключевых компонента: генетическая предрасположенность; изменение метаболизма ЛС, в частности противоэpileптических препаратов

с ароматическими кольцевыми структурами; реактивация вируса герпеса человека 6-го типа, которая приводит к опосредованной Т-лимфоцитами воспалительной реакции и повреждению тканей.

При сборе анамнеза нужно помнить о том, что клинические проявления DRESS-синдрома обычно определяются через 2–6 нед. после введения препарата, запускающего патологический процесс [69, 71].

DRESS-синдром клинически проявляется сыпью с эозинофилией (в ряде случаев — крапивницей) в лабораторных тестах и системными симптомами как общего характера (озноб, лихорадка, лимфаденопатия), так и связанными с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, в частности печени. Прицельный осмотр кожных покровов позволяет обнаружить пятнисто-папулезную сыпь, в некоторых случаях — везикулы, буллы, пустулы, пурпuru, отек лица, хейлит и эритродермию.

Вовлечение печени может проявляться по-разному: от бессимптомного повышения сывороточных трансаминаз и ЩФ более чем в 2 и 1,5 раза от ВГН соответственно до обширного некроза печени с увеличением уровня АЛТ более чем в 10 раз и клиническими признаками печеночной недостаточности с коагулопатией, печеночной энцефалопатией, желтухой. Наблюдается также поражение других внутренних органов с развитием пневмонита, миокардита, перикардита, нефрита и колита. Именно повреждение внутренних органов, в том числе печени, служит основной причиной летальности при этом синдроме [70].

Характерные гематологические изменения: лейкоцитоз, эозинофилия (90 %) и/или мононуклеоз (40 %). Важно знать, что повышение уровня печеночных ферментов может сохраняться в течение многих месяцев после клинического разрешения DRESS-синдрома [69, 72, 73].

DRESS-синдром может служить индуктором развития аутоиммунных заболеваний (аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь Грейвса и т. д.), при этом ЛИ-АПГ как исход данного состояния в литературе не описан [69, 73, 74].

Поражение печени на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ): иммуноопосредованный гепатит и вторичный склерозирующий холангит (лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит (ЛИ-ВСХ))

Иммуноопосредованный гепатит относится к категории иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне лечения ИКТ, такими как ипилимумаб**, ниволумаб** и пембролизумаб**. В подавляющем большинстве случаев он развивается при использовании комбинации ипилимумаба** и ниволумаба** (13–83 %) [75, 76], при монотерапии ипилимумабом** его частота составляет 4,5 %, при монотерапии ингибиторами анти-PD-1 — 1,8 % [75].

Среднее время до реализации клинической картины иммуноопосредованного гепатита составляет 47 дней (диапазон — 4–476), а среднее время до пика подъема АЛТ — 71 день (диапазон — 4–478) [76].

Иммуноопосредованный гепатит проявляется неспецифическими симптомами: слабостью, в некоторых случаях повышением температуры тела, ощущением тяжести и болью в области правого подреберья, желтухой. Если у пациентов развивается печеночная недостаточность, то присоединяется печеночная энцефалопатия и коагулопатия. Лабораторные отклонения в подавляющем большинстве случаев соответствуют гепатоцеллюлярному типу ЛПП с повышением сывороточных трансаминаз 3-й степени СТСАЕ и выше. Встречаются случаи смешанного типа ЛПП. Иммуноопосредованный гепатит — диагноз исключения.

Ингибиторы программируемой клеточной смерти 1-го типа (анти-PD-1) применяются для лечения многих злокачественных новообразований. Среди их иммуноопосредованных нежелательных реакций описан ЛИ-ВСХ, который встречается с частотой 0–4,5 % и характеризуется холестатическим типом гепатотоксичности. Основные препараты, которые его вызывают: ниволумаб**, пембролизумаб**, авелумаб**, дурвалумаб**, атезолизумаб** [77].

ЛИ-ВСХ проявляется следующими клиническими симптомами: общая слабость, лихорадка, кожные элементы, боль в спине, потеря аппетита и рвота, диарея, абдоминальная боль или дискомфорт, желтуха. В лабораторных тестах отмечается повышение уровней билирубина, ЩФ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), сывороточных трансаминаз, IgG. Методами визуальной и эндоскопической диагностики обнаруживают следующие отклонения: стеноз внутри- и внепеченочных желчных протоков, в том числе с множественными стриктурами; расширение и преимущественно диффузное утолщение стенки желчных протоков. При гистологическом исследовании биоптатов печени в большинстве случаев обнаруживают воспалительные изменения с инфильтрацией Т-клетками CD8⁺.

Особенности ЛИ-ВСХ, ассоциированного с применением ИКТ (в частности, анти-PD-1): манифестация в среднем через 55 дней от начала противоопухолевого лечения, билиарная дилатация и утолщение стенки желчных протоков без обструкции и/или множественные стриктуры внутрипеченочных желчных путей, дисфункция печени с доминирующим повышением активности ферментов, отражающих холестаза (ЩФ 2-й степени и выше по критериям СТСАЕ v 5.0 (2017)), повышение уровня ГГТ (см. Приложение Г2), нормальный уровень сывороточного IgG4 и умеренный или слабый ответ на стероидную терапию.

Диагностические критерии данного состояния не разработаны, однако лицам, получающим лечение ИКТ, при развитии холестаза с увеличением

активности ЩФ 2-й степени и выше по критериям СТАЕ целесообразно использовать в диагностических целях методы визуализации билиарного дерева [75, 77].

Помимо ИКТ, к развитию ЛИ-ВСХ может привести прием кетамина**, доцетаксела**, моксифлоксацина**, амоксициллина + клавулановой кислоты**, цефазолина** и др. [78–80].

Синдром исчезающих желчных протоков (СИЖП)

СИЖП — редкая форма ЛПП холестатического типа, которая характеризуется гистологически потерей по меньшей мере половины междольковых желчных протоков или отношением количества желчных протоков к числу портальных трактов $< 0,5$. Данное состояние обычно развивается через 1–6 мес. после эпизода тяжелого холестатического гепатита, часто — с иммуноаллергическими признаками, разрешение которого не происходит.

Прогрессирующее разрушение внутрипеченочных желчных протоков с развитием дуктопении обычно не зависит от дозы ЛС или фитопродукта. Иммуноопосредованное или прямое повреждение холангиоцитов лекарственными препаратами или их метаболитами, попадающими в желчь, и длительное воздействие токсичных солей желчных кислот (ЖК) при нарушении защитных функций желчного эпителия являются основными механизмами повреждения холангиол.

Клиническая картина: утомляемость, постоянный кожный зуд, желтуха, ксантомы и ксантелазмы.

Иммуноаллергические признаки: сыпь, лихорадка, отек лица, лимфаденопатия и эозинофилия; в более тяжелых случаях — синдром Стивенса — Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Заболевание может приводить к печеночной недостаточности и потребовать трансплантации печени. В ряде случаев наблюдается выздоровление или клиническое улучшение пациента, однако при гистологическом исследовании биоптата печени продолжает определяться дуктопения и фиброз той или иной степени. В лабораторных параметрах наблюдается стойкое повышение уровней ЩФ и билирубина, а также ЖК и холестерина. Развитие СИЖП ассоциировано с применением бета-лактамов антибактериальных препаратов, пенициллинов (например, амоксициллина + клавулановой кислоты** и других), макролидов, фторхинолонов, сульфаниламидов, противогрибковых препаратов системного действия, НПВП, производных фенотиазина, трициклических антидепрессантов и ароматических противоэпилептических препаратов и т. д.

Дифференциальный диагноз проводится со склерозирующим холангитом, первичным билиарным холангитом, болезнью Ходжкина и другими. СИЖП — гистологический диагноз, однако его можно заподозрить на основании вышеперечисленных клинических признаков и лабораторных данных [81–83].

Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионная болезнь печени)

Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионная болезнь печени) — редкая форма поражения печени, возникающая после циторедуктивной терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, воздействия некоторых противоопухолевых препаратов (оксалиплатин**, гемтузумаб озогамин, ИКТ и др.), а также пирролизидиновых алкалоидов. Частота синдрома синусоидальной обструкции колеблется от 8,3 до 54 % на фоне применения противоопухолевых режимов на основе оксиплатина, например FOLFOX, FOLFIRI для лечения колоректального рака.

Диагностика этого состояния — сложная задача, поскольку клинические критерии имеют низкую специфичность, а надежные неинвазивные биомаркеры отсутствуют. Считается, что в основе синдрома синусоидальной обструкции лежит повреждение синусоидальных эндотелиальных клеток, что приводит к дилатации и капилляризации синусоидов, фиброзу и обструкции центральных вен с узловой регенеративной гиперплазией и без нее.

Подумать о данном состоянии нужно, если у пациента на фоне применения определенных ЛС повышается уровень аспартатаминотрансферазы в сочетании с тромбоцитопенией. Развернутая клиническая картина включает увеличение печени и селезенки, желтуху [84].

Увеличение размеров селезенки коррелирует с увеличением степени синусоидального повреждения печени и может служить простым методом выявления пациентов, подверженных риску развития этой формы токсичности.

Индукцированное оксалиплатином** увеличение размеров селезенки следует рассматривать как потенциальную причину стойкой тромбоцитопении после лечения оксалиплатином** [85].

В редких ситуациях синдром синусоидальной обструкции на фоне применения противоопухолевых режимов на основе оксалиплатина** приводит к портальной гипертензии с развитием варикозного расширения вен пищевода и желудка с риском кровотечений, массивного асцита и панцитопении. Такие пациенты могут требовать хирургического и эндоскопического лечения [86].

Лекарственно-индуцированная острая печеночная недостаточность (ЛИ-ОПН)

ЛИ-ОПН — состояние, при котором потеря функции гепатоцитов происходит в течение нескольких дней или недель и сопровождается развитием печеночной энцефалопатии и коагулопатии под воздействием лекарственных препаратов, БАД или фитопродуктов. При этом пациенты не имеют истории хронического заболевания печени.

Согласно международным литературным данным, около 39–60 % ЛИ-ОПН связано с передозировкой парацетамола**, 46 % — с приемом противомикробных препаратов системного действия и других лекарственных препаратов и БАД [87].

Время манифестации ЛИ-ОПН и особенности ее клинического течения зависят от причинного ЛС. Например, при передозировке парацетамола** клиническая картина реализуется через несколько часов; на фоне применения изониазида** наблюдается подострое течение ЛИ-ОПН, а печеночная энцефалопатия обычно возникает как минимум через 2–4 нед. от начала заболевания.

При ЛИ-ОПН всегда развивается гепатоцеллюлярный тип повреждения печени с повышением уровней сывороточных трансаминаз и билирубина. К лабораторным признакам нарушения синтетической функции печени относится гипокоагуляция. ЛИ-ОПН вследствие передозировки парацетамола** характеризуется очень высоким уровнем сывороточных трансаминаз, нередко достигающим $> 10\,000$ МЕ/л в сочетании с незначительным повышением уровня билирубина (< 5 мг/дл).

Клиническая картина ЛИ-ОПН:

Общие симптомы: утомляемость, тошнота, потеря аппетита, дискомфорт в области правого подреберья.

По мере нарастания печеночной недостаточности присоединяются желтуха, потемнение мочи, различная степень тяжести печеночной энцефалопатии вплоть до комы и отека мозга, гипокоагуляция с геморрагическим синдромом.

Специфическая терапия проводится для ЛИ-ОПН на фоне передозировки парацетамолом** (см. раздел 3). Тяжелые случаи ЛИ-ОПН могут требовать трансплантации печени (см. раздел 3.3 «Хирургическое лечение») [87, 88].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика ЛПП включает оценку следующих позиций:

- интервал между началом приема ЛС и развитием поражения печени;
- клинические симптомы;
- длительность и течение периода восстановления;
- факторы риска;
- исключение других причин повреждения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС и установление причинно-следственных связей (см. раздел 2.5.1).

Дополнительными позициями при постановке диагноза могут быть:

- реакция на повторное назначение ЛС (если оно выполнялось) (см. раздел 2.5.1);
- данные патолого-анатомического исследования ткани печени (если проводилась биопсия печени) (см. раздел 2.4.2) [14, 89].

Выявление причинно-следственной связи между приемом ЛС (или БАД, или фитопродукта)

является ключевым моментом в диагностике ЛПП и основой решения вопроса об отмене ЛС (подробно рассмотрено в разделе 2.5).

• **Рекомендовано** пациентам при подозрении на ЛПП проведение приема (осмотра, консультации) врача-терапевта, или врача общей практики (семейного врача), или врача-гастроэнтеролога для установления диагноза, назначения обследования и лечения [14, 90].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. ЛПП следует подозревать при любом из следующих обстоятельств:

1) при повышении активности исходно нормальных значений сывороточных АЛТ, АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина после начала приема ЛС;

2) при увеличении значений сывороточных АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина в два и более раза от исходных или ухудшении функции печени после начала приема ЛС у пациентов с ранее измененными лабораторными тестами печеночной панели, когда это нельзя объяснить течением предшествующего хронического заболевания печени;

3) у пациентов с симптомами заболевания печени, возникшими после начала приема ЛС;

4) у пациентов с неизвестной причиной повреждения или заболевания печени при исключении других возможных этиологических факторов в процессе обследования [45].

Критерии установления диагноза/состояния: для диагностики ЛПП используются критерии, перечисленные в таблице 4.

• У пациентов, получающих ЛС, и/или БАД, и/или фитопродукты, для диагностики предполагаемого ЛПП **рекомендовано** использовать критерии, указанные в таблице 4 [4, 56].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Международная экспертная рабочая группа в 2011 г. повысила пороговые значения параметров печеночной панели в сравнении с предложенными ранее во избежание гипердиагностики ЛПП и необоснованной отмены ЛС [4]. Преходящее повышение активности сывороточных трансаминаз может быть обусловлено адаптивной реакцией печени на воздействие различных агентов. Пример такой адаптации (феномена толерантности) — первоначальное повышение активности АЛТ в ответ на прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) [91]. Изолированное повышение уровней ГГТ или билирубина не служит признаком ЛПП [92]. Отдельные фенотипы ЛПП, такие как стеатоз или очаговые изменения печени, могут не сопровождаться лабораторными отклонениями и диагностируются с применением других методов обследования [56].

• **Рекомендовано** у пациентов с фоновыми тяжелыми заболеваниями печени и факторами риска тяжелого течения ЛПП использовать более низкие лабораторные критерии ЛПП: а) повышение

Таблица 4. Критерии диагноза лекарственного поражения печени (на основе рекомендаций Международной экспертной рабочей группы (2011) и критериев CIOMS (1999) с изменениями) [4, 45, 56]

Причинно-следственная взаимосвязь между использованием лекарственного средства (или БАД, или фитопродукта) в сочетании с одним и более из следующих признаков повреждения печени*:
а) повышение активности АЛТ ≥ 5 ВГН*. **
б) повышение активности ЩФ ≥ 2 ВГН (в отсутствие известного заболевания костной ткани)*. ***
в) повышение активности АЛТ ≥ 3 ВГН и повышение уровня общего билирубина > 2 ВГН*
г) повышенные значения лабораторных показателей, не достигающие уровня (а), (б), (в) при наличии клинически значимых симптомов
д) убедительные данные о повреждении печени (например, результаты гистологических исследований, визуализирующих исследований) при отсутствии (а), (б), (в)
е) повышение активности АЛТ ≥ 2 ВГН* у пациентов из групп риска тяжелого течения ЛПП (например, предшествующее заболевание печени с ее выраженным повреждением)

Примечание: * если повышенные значения лабораторных показателей наблюдались до начала лечения подозреваемым ЛС (предшествующее повреждение печени), то ВГН заменяется средними базовыми значениями до его воздействия; ** использование АСТ вместо АЛТ возможно в случаях, если АСТ преобладает над АЛТ и нет известного поражения мышечной ткани; *** печеночное происхождение ЩФ может быть подтверждено повышением активности ГГТ.

активности АЛТ в крови > 2 ВГН, или б) повышение уровня связанного (конъюгированного) билирубина > 2 ВГН, или в) повышение активности АСТ, ЩФ в крови и уровня общего билирубина в крови (один из показателей > 2 ВГН) [4, 45, 93].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. У пациентов с предшествующим тяжелым заболеванием печени смертность или потребность в трансплантации печени при развитии ЛПП в 3–4 раза выше в сравнении с общей популяцией [94, 95]. У данной категории пациентов ЛПП может проявляться ухудшением параметров, которые отражают функцию печени: повышением уровня билирубина и его фракций и/или удлинением международного нормализованного отношения (МНО) [4].

● **Рекомендовано** у пациентов с фоновым заболеванием печени и исходно измененными лабораторными показателями (до применения подозреваемого в развитии ЛПП ЛС, БАД, фитопродукта) вместо ВГН использовать их средние базовые значения во избежание гипердиагностики ЛПП [56].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. При подозрении на ЛПП необходимо учитывать следующие факты: предшествующее заболевание печени или возможность исходного бессимптомного повышения активности сывороточных трансаминаз у ряда пациентов [96].

Кратность повышения средних значений базово измененных лабораторных параметров состояния печени указана в таблице 4 [56].

● **Рекомендовано** у всех пациентов с подозрением на ЛПП проводить дифференциальную диагностику с другими причинами ухудшения лабораторных показателей состояния печени и/или появления клинических симптомов / ухудшения клинического течения заболевания печени [93].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

2.1. Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза должен быть направлен на выявление вероятного агента (ЛС, БАД и другие продукты из растительного сырья), приведшего к развитию ЛПП, а также возможных фоновых и триггерных факторов. Необходимо подробное уточнение течения такого случая: длительности и дозы ЛС, даты начала и окончания его приема, а также установления опыта применения этого ЛС ранее. Требуется исключить возможную роль иных факторов: наследственность, эпидемиологический анамнез, аллергологический анамнез, наличие ранее нежелательных реакций / толерантности к ЛС, предшествующие медицинские манипуляции (переливание продуктов крови и др.), употребление алкоголя или других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы). Следует уточнить наличие и течение других заболеваний печени, сопутствующих, фоновых заболеваний и состояний (хронические и острые заболевания, беременность). Недостаточно данных, подтверждающих, что возраст, пол, раса и этническая принадлежность являются надежными предикторными факторами риска развития лекарственно-индуцированной гепатотоксичности.

Клинические проявления ЛПП варьируют от бессимптомного варианта заболевания до тяжелых фульминантных форм с ОЖН, а также зависят от типа ЛПП (холестатический, гепатоцеллюлярный, смешанный). Это могут быть утомляемость и слабость, измененное сознание, повышение температуры тела; отсутствие аппетита; потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль; зуд, кожная сыпь; желтуха (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи); кровотечения [2, 14, 33, 97].

В некоторых случаях данные анамнеза являются основой дифференциальной диагностики. Так, пациенты с недавно перенесенными гипотонией, сепсисом или сердечной недостаточностью подвержены риску ишемического поражения печени, которое обычно характеризуется быстрым и выраженным повышением активности сывороточных трансаминаз с их последующим быстрым снижением при нормальных или пограничных уровнях билирубина. Такая клиническая картина может имитировать ЛПП.

У пациентов с преобладанием активности АСТ над АЛТ и высоким уровнем ГГТ следует рассмотреть вероятность алкогольного гепатита, особенно в сочетании с другими клиническими и лабораторными маркерами данного заболевания [98, 99].

Пациенты с ЛПП, измененным сознанием и коагулопатией (МНО > 1,5) с высокой степенью вероятности имеют ОПН. У них должны быть оценены показания и противопоказания к ТП, поскольку вероятность их спонтанного выздоровления составляет менее 30 % [20, 100] (см. раздел 3.3 «Хирургическое лечение»).

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование пациентов с ЛПП проводится по стандартному протоколу и включает оценку общего состояния, уровня сознания, наличия лихорадки, изменения кожных покровов, слизистых и подкожной клетчатки (высыпания, желтушность, сухость кожных покровов, следы расчесов, петехии, экхимозы, гематомы, отеки и асцит), определение размеров и эластичности печени (гепатомегалия различной степени выраженности, уплотнение печени) и селезенки (спленомегалия не характерна для ЛПП, за исключением случаев хронического повреждения печени с развитием портальной гипертензии). При бессимптомном варианте течения ЛПП внешние проявления могут полностью отсутствовать [14].

Физикальный осмотр также позволяет заподозрить поражение печени в рамках синдрома лекарственной гиперчувствительности (DRESS-синдром) [101], при котором будут наблюдаться кожная сыпь, лимфаденопатия, лихорадка (см. раздел 1.6).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Диагностические исследования, выполняемые при подозрении на ЛПП, можно разделить на три группы:

а) исследования, направленные на оценку типа и выраженности поражения печени;

б) дифференциально-диагностические исследования 1-й линии, направленные на исключение наиболее распространенных заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП;

в) дифференциально-диагностические исследования 2-й линии, направленные на исключение более редких заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП.

Исследования группы (а) выполняются всем пациентам с предполагаемым ЛПП. Дифференциально-диагностические исследования 1-й линии выполняются всем пациентам с соответствующим типом ЛПП. Дифференциально-диагностические исследования 2-й линии выполняются только при негативных результатах исследований 1-й линии (в дальнейшем тексте указаны как выполняемые у отдельных пациентов).

2.3.1. Основные лабораторные диагностические исследования.

Исследования, направленные на оценку типа и выраженности поражения печени

Лабораторные показатели состояния печени при большинстве фенотипов ЛПП служат ведущим методом диагностики ЛПП, определения его типа и оценки эффекта лечения.

• **Рекомендовано** проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с предполагаемым и установленным ЛПП для выявления признаков лекарственной гиперчувствительности и дифференциальной диагностики [2, 71, 92].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. В гемограмме нужно обратить внимание на уровень тромбоцитов (отражают стадию заболевания печени); гемоглобина, эритроцитов (необходимы для дифференциации с надпеченочной желтухой при непрямо́й гипербилирубинемии). Для DRESS-синдрома характерен лейкоцитоз, часто с атипичными лимфоцитами, эозинофилия [71, 102–104].

• **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым и установленным диагнозом ЛПП выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического с определением активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, исследованием уровня общего, связанного (конъюгированного), свободного (неконъюгированного) билирубина, уровня альбумина в крови, определение международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме для диагностики ЛПП, определения его типа (холестатический, гепатоцеллюлярный или смешанный) и оценки тяжести [2, 43, 105].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Умеренное повышение сывороточных трансаминаз в первые недели терапии некоторыми ЛС (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) чаще всего отражает адаптивную реакцию. При холестатическом типе ЛПП повышение активности ЩФ в сыворотке крови сопровождается повышением уровня ГГТ [56]. Активность АЛТ используется для выявления и мониторинга гепатоцеллюлярного типа ЛПП [106, 107]. Разрабатываются новые сывороточные биомаркеры (глутаматдегидрогеназа, цитокератин 18 и др.) [108]. Желтуха предполагает существенную потерю

функционирующих гепатоцитов [109], гепатоцеллюлярный тип ЛПП с желтухой характеризуется наиболее тяжелыми исходами [11]. Показатели билирубина и МНО используются при определении тяжести ЛПП. Повышение МНО / протромбинового времени может быть проявлением ОПН. Альбумин и показатели гемостаза отражают функцию печени.

● **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым и установленным диагнозом ЛПП и повышенными лабораторными показателями состояния печени определить коэффициент R (соотношение кратности повышения активности АЛТ и ЩФ к ВГН) в дебюте заболевания для определения типа ЛПП (гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный) и выбора тактики обследования и лечения [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Значение $R \geq 5$ идентифицирует гепатоцеллюлярный тип поражения печени (преобладает повышение АЛТ, АСТ), значение $R < 2$ идентифицирует холестатический тип поражения печени (преобладает повышение ЩФ), значение $5 > R > 2$ отражает смешанный тип ЛПП [4]. Тип ЛПП (коэффициент R) позволяет выработать тактику дифференциальной диагностики и лечения ЛПП, учитывается при оценке причинно-следственных взаимосвязей между ЛС и повреждением печени (см. раздел 2.5.1) [110–112].

● **Рекомендовано** всем пациентам с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного типа для исключения АИГ, а также выявления ЛИ-АПГ определить уровень IgG и исследовать сывороточные аутоантитела в крови методом непрямой иммунофлюоресценции: антинуклеарные антитела (АНА), определение содержания антител к антигенам ядра клетки и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), антигладкомышечные антитела (АГМА, определение содержания антител к антигенам мышечной ткани) [2, 43, 60, 61, 113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Некоторые ЛС могут вызывать ЛИ-АПГ (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, противоопухолевые препараты классов ингибиторов протеинкиназы, иммунодепрессанты из группы ингибиторов ФНО- α), его лабораторные признаки идентичны таковым при АИГ, а специфические дифференциально-диагностические маркеры отсутствуют. Для ЛИ-АПГ характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП, повышение уровня сывороточного IgG и выявление аутоантител [67]. Низкие уровни (например, менее 1:80 разведения) сывороточных аутоантител неинформативны [115].

● **Рекомендовано** при предполагаемом и установленном ЛПП холестатического и смешанного типа у всех пациентов определить антимитохондриальные антитела (АМА, определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови)

и антинуклеарные антитела методом нРИФ (АНА, определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК) в крови с определением типа свечения для исключения первичного билиарного холангита [2, 43, 116].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Антитела к митохондриям (АМА, подтип АМА-M2), направленные против ферментов пируватдегидрогеназного комплекса при первичном билиарном холангите (ЦП), обладают высокой диагностической специфичностью [117]. При наличии антител, характерных для первичного билиарного холангита (ЦП) (АМА, anti-grp210 и anti-sp100), при проведении нРИФ выявляются АНА с типами свечения АС-21, -12 и -6 (в соответствии с международной номенклатурой типов свечения) [118].

2.3.2. Дифференциальная лабораторная диагностика при ЛПП

Расчет коэффициента R позволяет разработать целенаправленную дифференциальную диагностику ЛПП с другими причинами повреждения печени, протекающими по гепатоцеллюлярному, холестатическому или смешанному типу. Дифференциальный диагноз острого гепатоцеллюлярного повреждения включает острые (прежде всего вирусные) гепатиты, алкогольную болезнь печени, АИГ, ишемическое повреждение печени, синдром Бадда — Киари и болезнь Вильсона. Необходимо исключить внепеченочные причины повышения показателей.

При холестатическом типе ЛПП диагностический поиск должен быть направлен на исключение причин внепеченочного холестаза (заболевания панкреато-билиарной зоны — желчнокаменная болезнь, опухоли, стриктуры и т. п.), первично-холестатических заболеваний (таких как первичный билиарный холангит). Следует иметь в виду, что острая билиарная обструкция может изначально носить гепатоцеллюлярный характер повреждения, но впоследствии демонстрировать холестатическую картину.

В процессе дифференциальной диагностики следует вначале исключать наиболее частые причины поражения печени (например, при гепатоцеллюлярном типе — вирусные гепатиты и т. п.), а уже затем у отдельных пациентов — более редкие заболевания (например, болезнь Вильсона, наследственный гемохроматоз).

Дифференциально-диагностические исследования 1-й линии, направленные на исключение наиболее распространенных заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП

● **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП и преобладающим повышением АСТ над АЛТ определить общую креатинкиназу (анализ крови биохимический общетерапевтический) для исключения мышечного генеза гиперферментемии [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

• **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного или смешанного типа для исключения острого вирусного гепатита А, В, С выполнить определение антител класса М к вирусу гепатита А (anti-HAV IgM), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С (anti-HCV), а также у отдельных пациентов — определение рибонуклеиновой кислоты (РНК) гепатита С (метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), качественное исследование) в крови [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Острые вирусные гепатиты могут имитировать ЛПП, чаще гепатоцеллюлярного типа [119, 120]. В недавнем отчете проспективного исследования DILIN острая инфекция вирусом гепатита С маскировалась под ЛПП в 1,5 % случаев, что привело к рекомендации исключить острую инфекцию гепатита С у пациентов с подозрением на острое гепатоцеллюлярное ЛПП методом определения РНК HCV в крови [94, 119].

Дифференциально-диагностические исследования 2-й линии, направленные на исключение более редких заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП

• **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП для исключения острого гепатита Е рассмотреть определение в крови антител класса М (anti-HEV IgM) и класса G (anti-HEV IgG), а также РНК вируса гепатита Е в кале методом ПЦР при доступности метода для дифференциального диагноза [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Имитатором ЛПП служит острая инфекция вируса гепатита Е, которая все чаще регистрируется в развитых странах. Тестирование на острый гепатит Е следует рассматривать в отдельных случаях: отсутствие явной причины повреждения печени; тип и фенотип ЛПП нетипичен для подозреваемого ЛС; резкое повышение трансаминаз у лиц, проживающих в эндемичных районах или их посещающих, а также у пожилых [121, 122].

• **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП исследование уровня церулоплазмينا в крови и суточной экскреции меди с мочой (исследование уровня меди в моче) для дифференциального диагноза ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с нарушением обмена меди (болезнью Вильсона) [123].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

• **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП рассмотреть исследование насыщения трансферрина железом и уровня ферритина в крови для дифференциальной диагностики ЛПП

по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с первичным гемохроматозом [2, 43, 57, 113].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Снижение уровня сывороточного церулоплазмينا — основание для дальнейшего обследования с целью исключения болезни Вильсона: исследование уровня меди в крови и моче, осмотр глаз с помощью щелевой лампы на наличие колец Кайзера — Флейшера, генетическое тестирование гена ATP7B [123]. Насыщение трансферрина и уровень ферритина — основные тесты для скрининга гемохроматоза [124].

• **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП исследование антител класса М и G к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (Herpes simplex virus types 1, 2), антител класса М и G к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus), антител класса М и G к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus), антител IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG к вирусу Эпштейна — Барр (Epstein — Barr virus) для дифференциального диагноза ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с герпетическими инфекциями [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

• **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП по гепатоцеллюлярному типу проводить скрининг заболеваний щитовидной железы и целиакии для их своевременного выявления во избежание гипердиагностики ЛПП [2].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Гипо- и гиперфункция щитовидной железы, как и целиакия, могут быть причиной повышения активности трансаминаз и имитировать ЛПП [2]. Скрининг этих заболеваний проводится в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

• **Рекомендовано** рассмотреть исследование уровня аммиака в крови у пациентов, получающих ЛС, при появлении клинических проявлений гипераммониемии для ее диагностики и дифференциальной диагностики с другими состояниями при доступности метода [125–128].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. Описано более 70 ЛС, способных вызывать гипераммониемию как следствие развития ЛПП либо как нарушение метаболических процессов из-за воздействия ЛС: вальпроат-индуцированная гипераммониемия [125, 129], противоопухолевые, противоэпилептические препараты, психолептики, иммунодепрессанты и др. [126]. Клинические признаки гипераммониемии неспецифичны: от потери аппетита и рвоты до измененного психического состояния, судорог и комы [126, 127, 130]. Острая тяжелая гипераммониемия может привести к фатальной печеночной энцефалопатии, а хроническая вызывает прогрессирующие когнитивные, поведенческие

и другие нейropsychические изменения [126]. Уровень аммиака в крови обычно коррелирует с выраженностью клинических проявлений [130], некоторые факторы (гемолиз, задержка разделения образцов или их неправильное хранение) могут привести к его искусственно завышенным результатам определения в крови [131]. Специфических тестов для подтверждения или исключения лекарственного генеза гипераммониемии не существует [127]. В дифференциальном диагнозе гипераммониемии оказывают помощь определение в крови тестов печеночной панели, уровня мочевины, глюкозы, лактата, кетонов, кислотно-основного равновесия [132].

2.4. Инструментальное обследование

Визуализирующие методы исследования органов брюшной полости при подозрении на ЛПП направлены на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, в первую очередь с механической желтухой и инфильтративными процессами при холестатическом типе ЛПП.

● **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на ЛПП для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени, билиарного тракта и органов брюшной полости проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. УЗИ органов брюшной полости является доступным методом скрининга, который позволяет провести первичную оценку, дифференциальную диагностику ЛПП с другими заболеваниями печени и желчных протоков (желчнокаменная болезнь, опухоли, стриктуры протоков и др.), а также исключить осложнения (портальная гипертензия и др.) [133].

● **Рекомендовано** всем пациентам с предполагаемым ЛПП холестатического и смешанного типа выполнить магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) для исключения поражения желчевыводящих путей [2, 45, 79, 133].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. МРХПГ — надежный и безопасный метод визуализации билиарного дерева, который позволяет выявить ЛИ-ВСХ, дифференцировать холестатический и смешанный тип ЛПП с другими заболеваниями желчевыводящих путей [2, 13, 45]. ЛИ-ВСХ описан при внутриартериальном введении аналогов пиримидинов (фторпиримидинов) [134], вследствие приема моксифлоксацина**, аторвастатина** и БАД [133]. Выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии ограничивается случаями, когда другие методы визуализации не позволяют установить диагноз, а предполагаемая польза исследования превышает риски нежелательных явлений [13].

● **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП холестатического типа проводить

эндосонографию панкреатобилиарной зоны (эндоскопическую ультразвуковую сонографию (ЭУС)) для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями при недостаточной информативности МРХПГ [2, 45].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. ЭУС позволяет получить изображения с очень высоким разрешением из-за близости зонда эндоскопа к внутренним структурам и превышает разрешение МРХПГ [135]. ЭУС показана в случаях предполагаемого холестатического ЛПП, при недостаточной информативности МРХПГ и необходимости дальнейшей дифференциальной диагностики с заболеваниями панкреатобилиарной зоны.

● **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного типа рассмотреть выполнение ультразвуковой доплерографии сосудов брюшной полости для выявления поражения сосудов печени и признаков портальной гипертензии [2, 45, 136].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Некоторые ЛС могут вызывать поражение сосудов печени. Например, гормональные контрацептивы системного действия могут приводить к внепеченочной обструкции воротной вены и вызывать гиперплазию интимы печеночной артерии, описан некротизирующий васкулит печеночной артерии вследствие приема метамфетамина (токсикант) [137]. В ряде случаев ЛПП необходимо дифференцировать с заболеваниями сосудов печени иной природы. Золотым стандартом диагностики тромбозов сосудов является ангиография, но это инвазивная процедура [138]. Ультразвуковая доплерография доступна, безопасна и неинвазивна, она — метод 1-й линии диагностики сосудистой окклюзии, актуальна в диагностике портальной гипертензии, показана для дифференциации ЛПП с синдромом Бадда — Киари и другими заболеваниями сосудов [138]. Более точную визуализацию сосудов позволяет получить компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

● **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП при подозрении на поражение сосудов печени или новообразование гепатобилиарной зоны рассмотреть выполнение КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием с целью дифференциальной диагностики [2, 45].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластометрия печени), вероятно, могут быть использованы при хронических ЛПП, однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП [14, 45].

Наибольшее количество сведений по использованию неинвазивных методик опубликовано в когорте ревматологических пациентов, длительно принимающих метотрексат** [139, 140]. У них транзитная эластография печени показала высокую чувствительность и специфичность для исключения продвинутого фиброза [141, 142]. Кроме того, транзитная эластография актуальна в ведении пациентов с веноокклюзионной болезнью при трансплантации костного мозга [143].

2.4.1. Патолого-анатомическое исследование

• **Рекомендовано** рассмотреть выполнение биопсии печени (чрескожной биопсии печени под контролем УЗИ или биопсии печени при помощи лапароскопии) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени пациентам с предполагаемым или установленным ЛПП для диагностики и/или дифференциальной диагностики, если результаты биопсии могут повлиять на тактику ведения и/или прогноз пациента, а неинвазивные методы не обеспечили достаточную информацию [2, 13, 45, 144].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Гистологическая оценка ткани печени обычно применяется для исключения альтернативной этиологии поражения, реже — для подтверждения диагноза ЛПП или определения его фенотипа [144–146]. К ситуациям, требующим ее, относятся: а) рост лабораторных показателей состояния печени или ухудшение функции печени после отмены подозреваемого ЛС; б) отсутствие положительной динамики лабораторных показателей после отмены подозреваемого ЛС (при гепатоцеллюлярном типе снижение активности АЛТ < 50 % в течение 30–60 дней, при холестатическом типе снижение активности ЩФ < 50 % в течение 180 дней, указанные сроки ориентировочны и могут быть изменены в соответствии с клинической ситуацией); в) подозрение на хроническое ЛПП; г) подозрение на развитие ЛПП на фоне уже существующего заболевания печени; д) дифференциальная диагностика между ЛПП с состояниями, требующими проведения биопсии печени перед назначением лечения: ЛИ-АПГ и истинный АИГ; подозрение на развитие ЛПП у пациента после трансплантации органа для дифференциации с реакцией «трансплантат против хозяина» [2, 13, 45, 109, 111, 146].

2.5.1. Оценка причинно-следственных взаимосвязей при подозрении на ЛПП

Выявление причинно-следственных связей между приемом ЛС, БАД, фитопродуктов является ключевым моментом в диагностике ЛПП и основой решения вопроса об отмене ЛС.

Для доказательства причинно-следственной связи требуется:

- определить временную связь между воздействием ЛС или отменой его приема и изменением показателей состояния печени;

- выявить соответствие клинических и диагностических признаков повреждения печени (фенотип) опубликованным данным о гепатотоксичности подозреваемого ЛС;

- оценить динамику состояния после отмены подозреваемого ЛС или снижения дозы;

- оценить реакцию на повторный прием подозреваемого ЛС в случаях, если его повторно назначили;

- исключить другие заболевания / причины повреждения печени или обострение/рецидив ранее существовавшего заболевания печени [45].

- **Рекомендовано** при отсутствии очевидной взаимосвязи между приемом ЛС и повреждением печени у пациентов для установления причинно-следственной связи использовать шкалу RUCAM (см. Приложение Г1) и ее модификации [109, 111, 147–152].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Для решения вопроса о продолжении или отмене лечения разработан ряд шкал [153–155], среди которых оптимален метод Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method — RUCAM) под эгидой CIOMS (1989) [109, 111], он же служит как профессиональной, так и юридической защитой в дальнейшем ведении пациента [145]. В 2022 г. предложена модифицированная электронная версия — RECAM (Revised Electronic Causality Assessment Method — пересмотренный электронный метод оценки причинности лекарственных поражений печени, <https://dilirecam.com>), предположительно более воспроизводимая и надежная, чем RUCAM [151]. Системы RUCAM и RECAM не должны использоваться в качестве единственного диагностического инструмента при ЛПП [13]. Их надежность снижается при одновременном приеме нескольких ЛС или БАД, лечении фитопродуктами или БАД с не до конца установленным составом, в период развития ОПН и/или обострения основного заболевания печени. RUCAM не применяется для оценки случаев с тяжелыми или смертельными исходами после прекращения приема подозреваемого ЛС [156–160].

- **Рекомендовано** при подозрении на ЛПП сопоставлять клинико-лабораторные данные пациента с опубликованными сведениями о гепатотоксичности подозреваемого ЛС для выявления причинно-следственной связи (рис. 1 в Приложении Б) [14, 42, 161, 162].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Анализ причинно-следственных связей между приемом ЛС и поражением печени, особенно в сложных случаях, требует сопоставления типа и фенотипа поражения с данными литературы, электронных ресурсов, содержащих информацию о зарегистрированных случаях ЛПП и их особенностях, например LiverTox

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>). В сложных диагностических случаях для подтверждения ЛПП и определения причинно-следственной связи с подозреваемым агентом (ЛС, БАД, фитопродуктом) необходимо рассмотреть возможность получения экспертного мнения — это золотой стандарт диагностики (табл. 5 в Приложении А3) [1, 2, 4, 13, 163, 164].

2.5.2. Оценка прогноза при ЛПП

По данным регистра DILIN, ЛПП прямо или косвенно приводят к летальному исходу в 7,6 % зарегистрированных случаев, при этом основной причиной смерти является ОПН [20].

Метаанализ, включавший 12 исследований и 4290 пациентов, показал, что при холестатическом и гепатоцеллюлярном типе ЛПП показатели развития ОПН и смерти, связанной с печенью, близки, при этом холестатический тип ЛПП чаще приводит к хронизации [165]. Смерть от ОПН, как правило, наступает в течение 6 мес. от исходного воздействия ЛС [145]. Анализ данных, полученных различными регистрами ЛПП, выявил ряд факторов, предрасполагающих к развитию неблагоприятных исходов: женский пол, этнические особенности, пожилой возраст, фоновые заболевания печени и сопутствующие заболевания [95, 166–168]. Ряд лабораторных параметров (высокий уровень гипербилирубинемии, лейкоцитоз, гипотальбуминемия, тромбоцитопения, коагулопатия) ассоциированы с летальностью при ЛПП [20, 168]. Гистологические особенности также имеют прогностическое значение: показано, что обширный некроз и дуктулярная реакция были связаны с более высоким риском летального исхода, тогда как наличие эозинофилов в инфильтрате и гранулема было предиктором спонтанного выздоровления [47].

Идентифицированные факторы риска позволяют прогнозировать развитие тяжелого течения ЛПП. Раннее выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода способствует оптимизации тактики их ведения. Так, пациенты с ЛПП с гепатоцеллюлярным повреждением и желтухой в связи с высоким риском неблагоприятного исхода нуждаются в госпитализации и тщательном лабораторном мониторинге.

● **Рекомендовано** у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП оценить прогноз с помощью закона Хая (или его модификации) для своевременного выявления риска развития ОПН и неблагоприятного исхода [11, 169, 170].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. В классическом виде закон Хая [160] состоит из трех положений: ЛС вызывает гепатоцеллюлярное повреждение (повышение активности АЛТ или АСТ в крови > 3 ВГН); также повышен общий билирубин в крови

> 2 ВГН без признаков холестаза (активность ЩФ в крови < 2 ВГН); нет другой причины, объясняющей сочетание повышенной активности АЛТ и общего билирубина в крови. Закон Хая валидирован [168, 170, 171], обладает высокими специфичностью и отрицательной прогностической ценностью, но низкой чувствительностью [172]. Закон Хая не применим к пациентам с исходным холестатическим и смешанным типом ЛПП. Разработана его модификация (новый закон Хая): общий билирубин в крови ≥ 2 ВГН в сочетании $nR > 5$, где $nR = (\text{активность АЛТ или АСТ в крови в зависимости от того, что выше} / \text{ВГН}) \div (\text{активность ЩФ в крови} / \text{ВГН})$, который лучше идентифицирует риск смерти в течение 26 нед. [172]. Предложен ряд новых прогностических моделей [172–178].

● **Рекомендовано** у пациентов с ЛПП и печеночной недостаточностью определить показатель MELD (или его модификации) для оценки прогноза и выбора тактики лечения (см. Приложение А3) [20, 178–180].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. У пациентов с ЛПП MELD > 19 взаимосвязан с риском смерти в течение 26 нед. [20], эффективно прогнозирует летальность в течение года [178]. Важно, что MELD ранжирует пациентов в листе ожидания трансплантации печени. В трансплантологии в настоящее время применяются модификации MELD-Na, MELD 3.0, но их диагностическая ценность при ЛПП не изучалась. Исследуются комбинации MELD с отдельными лабораторными показателями [181].

● **Рекомендовано** у пациентов с ЛПП с ОПН, вызванной парацетамолом**, для выбора тактики лечения рассмотреть оценку прогноза с помощью критериев Королевского Колледжа и/или модели прогнозирования выживаемости группы по изучению ОПН (см. Приложение А3) [179, 182].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2

Комментарий. ОПН определяется как нарушение коагуляции ($\text{МНО} > 1,5$) и любой степени психические изменения (печеночная энцефалопатия) у пациента без предшествующего ЦП и с продолжительностью заболевания < 26 нед. [183]. Разработан ряд шкал для оценки краткосрочной выживаемости [184–186], наиболее изучены среди них критерии больницы Королевского колледжа (King's College Hospital) [184] и модель прогнозирования краткосрочной выживаемости без трансплантации печени группы по изучению ОПН [182] (Приложение А3). В решении вопроса об экстренной трансплантации при парацетамоловой ОПН оценка MELD не должна заменять специфичных шкал [179].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Немедикаментозное лечение

Несмотря на то что отмена подозреваемого ЛС (или БАД, или фитопродукта) представляет собой важнейший этап лечения пациентов с ЛПП [14, 187], всегда необходимо анализировать клинические, лабораторные данные и обстоятельства, связанные с приемом подозреваемого ЛС. Это также поможет избежать необоснованной отмены препарата:

1. При повышении уровня АЛТ < 3 ВГН (или среднего значения при исходно повышенном АЛТ), отсутствии других признаков повреждения печени (клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических) целесообразно рассмотреть возможность продолжения терапии [188–191]. Кроме того, хорошо описан феномен адаптации к ЛС — асимптомное преходящее повышение АЛТ и АСТ на фоне начала приема ЛС, которое носит временный характер и исчезает при продолжении приема [190–192].

2. При повышении уровня АЛТ > 3 ВГН (или исходного показателя), вызванного ЛС, в отсутствие других клинических или лабораторных признаков повреждения печени следует отменить ЛС (или модифицировать его дозу, если это допустимо) [188, 193, 194]. Повышение активности АЛТ > 3 ВГН рассматривается как возможный предиктор развития ЛПП, что определяет необходимость отмены ЛС [194, 195]. Исключением являются отдельные ЛС с высоким риском гепатотоксичности (такие как противоопухолевые препараты), для которых разработаны специфические критерии по допустимым отклонениям показателей состояния печени [196].

• **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП для предотвращения риска развития неблагоприятного исхода отменить подозреваемое ЛС за исключением случаев, когда оно жизненно необходимо пациенту и ему нет альтернативы [14, 187].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Предполагается, что при идиосинкразических ЛПП ранняя отмена подозреваемого ЛС предотвращает прогрессирование поражения печени и более 80 % пациентов полностью выздоравливают [13, 94], однако примерно у 10 % существует высокий риск неблагоприятного исхода [2].

• **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП с целью предотвращения риска развития неблагоприятного исхода отменить БАД, фитопродукты [187].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

• Рекомендуется пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП в ситуациях, когда подозреваемое ЛС жизненно необходимо и ему нет альтернативы, для предотвращения риска неблагоприятного исхода при решении вопроса о его отмене руководствоваться следующими критериями:

• повышение активности АЛТ или АСТ в крови > 8 ВГН;

• повышение активности АЛТ или АСТ в крови > 5 ВГН более 2 нед.;

• повышение активности АЛТ или АСТ в крови > 3 ВГН и уровня общего билирубина в крови > 2 ВГН или МНО > 1,5;

• повышение активности АЛТ или АСТ в крови > 3 ВГН в сочетании с клиническими симптомами (слабость, тошнота, рвота, боли или болезненность при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, сыпь и/или эозинофилия) [14, 187, 197].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Разработанные в 2009 г. FDA критерии для отмены ЛС в клинических исследованиях в дальнейшем стали использоваться на практике для решения вопроса о продолжении терапии ЛС на фоне ЛПП, если оно необходимо [14, 187]. Для некоторых ЛС с высоким гепатотоксичным потенциалом и отдельных состояний разработаны конкретные рекомендации для решения вопроса о продолжении или отмене лечения (например, при противоопухолевой терапии) [196, 198].

3.1.1. Немедикаментозное лечение при ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами

Чаще всего в онкологической практике встречаются ЛПП с идиосинкразическим или непрямым механизмом, что, как правило, диктует необходимость редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов или их полной отмены, в ряде случаев постоянной. Помощь в принятии решений оказывают критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (Приложение Г2) и критерии закона Хая [196, 197]. Тем не менее для ряда фармакологических групп противоопухолевых препаратов разработаны отдельные указания, которые представлены ниже.

• **Рекомендовано** пациентам, получающим противоопухолевую терапию, с предполагаемым или доказанным ЛПП для предотвращения развития жизнеугрожающих состояний модифицировать дозу или отменить подозреваемое ЛС, руководствуясь критериями, разработанными для конкретного препарата (при их наличии; см. Таблицу 6 в Приложении А3) [196, 199, 200].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. В полном объеме информация представлена в инструкции по применению каждого препарата или на сайте Государственного

реестра лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru>) [196, 199, 200], а также в клинических рекомендациях по каждой группе онкологических заболеваний, представленных в рубрикаторе Министерства здравоохранения РФ [201].

● **Рекомендовано** пациентам с ЛПП, развившемся вследствие применения противоопухолевых препаратов, относящихся к классу ИКТ, с целью предотвращения риска развития неблагоприятного исхода при модификации дозы или отмене подозреваемого ЛС руководствоваться степенью гепатотоксичности по шкале Национального института рака США (Приложение Г2): 1) при степени 2 (G2) временно прекратить лечение до достижения G1; 2) при степени 3–4 (G3–4) перманентно прекратить лечение до достижения G2 [202, 203].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. Общепринято, что развитие гепатотоксичности степени G2 требует временной отмены подозреваемого ЛС с его возможным повторным назначением при положительной лабораторной динамике. При гепатотоксичности степени G3–4 повторное назначение подозреваемого ЛС нецелесообразно [204], тем не менее этот вопрос продолжает изучаться [205]. Принципы лечения гепатотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями изложены в практических рекомендациях RUSSCO, <https://www.rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2024/>.

3.2. Медикаментозная терапия

Применение препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (гепатотропных препаратов) при ЛПП направлено на минимизацию случаев вынужденной отмены жизненно важного подозреваемого ЛС, снижения его дозы и задержки терапии. Не существует универсальных препаратов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП [1, 13]. Условно фармакологические средства, используемые при ЛПП, можно разделить на две группы:

1) препарат-специфичные агенты, эффективные при поражении определенным ЛС — ацетилцистеин** (при поражении парацетамолом**), #левокарнитин (при поражении вальпроевой кислотой**);

2) препараты, эффективные в рамках отдельных типов или фенотипов ЛПП: глюкокортикоиды (ГК), гепатотропные препараты (А05, препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей).

3.2.1. Медикаментозная терапия ЛПП препаратами, оказывающими специфическое воздействие

● **Рекомендовано** назначение ацетилцистеина** парентерально 150 мг/кг в течение 15 мин, далее — 50 мг/кг в течение 4 ч и затем 100 мг/кг в течение 16 ч пациентам с поражением печени, вызванным парацетамолом**, с целью улучшения прогноза [206–208].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. Действие ацетилцистеина**: снижение образования активных форм и соединений кислорода [209, 210], уменьшение экспрессии Toll-подобных рецепторов 2 и 4 и ФНО-α [211] и активации гуанилатциклазы [212]. При ЛПП, вызванных парацетамолом**, применяют две схемы назначения #ацетилцистеина**: 1) внутривенный 21-часовой режим (см. выше); 2) пероральный 72-часовой режим с насыщающей дозой 140 мг/кг, далее — 70 мг/кг каждые 4 ч (до 72 ч), обеспечивающий выживаемость без трансплантации печени 40 % в сравнении с плацебо — 27 % [2, 208, 213]. Внутривенное введение предпочтительно при рвоте, желудочно-кишечных заболеваниях, печеночной недостаточности, беременности [214, 215]. При массивных отравлениях парацетамолом** возможно увеличение дозы ацетилцистеина** до #200 мг/кг в течение 16 ч [213, 216]. Оптимальное начало лечения ацетилцистеином** — не более 24 ч после отравления парацетамолом** (разница в летальности — 28 %) [206]. Основные доказательства эффективности #ацетилцистеина для лечения и профилактики ЛПП представлены в Таблице 7 Приложения А3.

● **Рекомендовано** пациентам с ЛПП, вызванным вальпроевой кислотой**, назначение #левокарнитина однократно внутривенно капельно в дозе 100 мг/кг (но не более 6 г) со скоростью инфузии 30 мин с последующим переходом на дозу 15 мг/кг внутривенно капельно каждые 4 ч до стабилизации состояния пациента в целях улучшения прогноза [1].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Левокарнитин регулирует транспорт и обмен ацетилкоэнзима А, необходимого для пластического и энергетического обмена, детоксикации ксенобиотиков, оказывает антиапоптотическое действие [217]. #Левокарнитин назначают при ЛПП вальпроевой кислотой** на фоне снижения уровня сознания и/или с гипераммониемией. Продолжительность — до клинического улучшения, уменьшения уровня аммиака в крови (если был повышен изначально) либо появления побочных эффектов #левокарнитина [218, 219]. Результат — увеличение выживаемости на 40 %. Парентеральное введение препарата эффективнее перорального [220, 221]. Существуют данные о позитивном влиянии #левокарнитина на гепатотоксичность при терапии пэгаспаргазой** [222, 223].

Основные доказательства эффективности #левокарнитина для лечения и профилактики ЛПП представлены в таблице 7 в Приложении А3.

3.2.2. Медикаментозная терапия

отдельных типов или фенотипов ЛПП

Урсодезоксихолевая кислота** (УДХК**) и спектр ее применения при ЛПП

УДХК** стимулирует клеточный эффлюкс токсичных липофильных ЖК, способствует их детоксикации, оказывает антихолестатический эффект. Препарат напрямую нейтрализует активные формы кислорода, индуцирует синтез ацетилцистеина и глутатиона, стимулирует антиоксидантные и противовоспалительные пути транскрипционного фактора NRF2, препятствует активации ядерного фактора каппа-В (NF-κB), замедляет апоптоз гепатоцитов [224, 225]. Возможность применения #УДХК** при ЛПП рассматривается рядом профессиональных сообществ и систематических обзоров обычно в дозе 10–15 мг/кг/сут (в 2–3 приема) перорально продолжительностью до 6–12 мес. и более в отсутствие тяжелой печеночной недостаточности [2, 224, 226, 227]. Не было обнаружено корреляции между повышением доз препарата и терапевтической эффективностью [228, 229]. Влияет как на выраженность холестаза, так и на гепатоцеллюлярный тип поражения [227].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** в дозе 10–15 мг/кг/сут пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной фармакотерапии для улучшения клиничко-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [224, 225, 227].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Применение #УДХК** (750–1500 мг/сут) при ЛПП на фоне проведения противотуберкулезной фармакотерапии улучшает профиль печеночных маркеров (АЛТ, ЩФ, общий билирубин) по сравнению с контролем [230]. В описании случаев холестатических и гепатоцеллюлярных ЛПП и их серий (на фоне лечения амоксициллином + клавулановой кислотой**, азитромицином**, рифампицином**, изониазидом**, пиразинамидом**) применение #УДХК** в дозах 10–40 мг/кг/сут приводило к полному или частичному улучшению клиничко-биохимических показателей состояния печени в сроки от 2 до 5 мес. после начала лечения препаратом [224, 229].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой или иммунодепрессивной химиотерапии для улучшения клиничко-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов фармакотерапии при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [224, 225, 227, 231].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. В описании случаев холестатических и гепатоцеллюлярных ЛПП и их серий (на фоне применения флутиаида**, метотрексата**, капатиниба, пембролизумаба**, ниволумаба**, лефлуномида** и др.) применение #УДХК** в дозах 10–40 мг/кг/сут приводило к полному

или частичному улучшению клиничко-биохимических показателей состояния печени в сроки от 2 до 5 мес. от начала лечения [224]. В сравнительном РКИ применение #УДХК** в дозе 20 мг/кг/сут на протяжении 8 нед. у пациентов ревматологического профиля с ЛПП на фоне метотрексата** оказало положительное влияние на биохимические показатели состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, общий билирубин) и степень нарушения детоксикационной функции печени (по ¹³С-метацетиновому дыхательному тесту). Доза 20 мг/кг оказалась более эффективной, чем доза 15 мг/кг/сут [231].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение УДХК** в дозе 10–15 мг/кг/сут пациентам с выраженным зудом на фоне холестатического ЛПП при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [2, 224].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. УДХК** в дозах 750–900 мг/сут уменьшала выраженность зуда при ЛПП на фоне антиандрогенов, анаболических стероидов и противомикробных препаратов системного действия в сроки от 10 дней до 1 мес. [232–235]. При резистентном тяжелом холестатическом кожном зуде на фоне ЛПП в качестве препаратов 2-й линии могут быть назначены ГК (1 мг/кг/сут или 40 мг/сут), эффективность которых показана при анализе серий случаев [236]. Основные доказательства эффективности #УДХК** для лечения и профилактики ЛПП представлены в таблице 7 в Приложении А3.

Адемeтионин и спектр его применения при ЛПП**

Адемeтионин** (S-аденозилметионин) является предшественником глутатиона, ингибирует цитохром CYP2E1, подавляет экспрессию ФНО-α, индуцирует продукцию противовоспалительного интерлейкина (IL) 10, обладает антихолестатическим, антиапоптотическим, антифиброгенным эффектом [237, 238]. Способность адемeтионина** выступать в качестве антихолестатического агента продемонстрирована в РКИ и рекомендациях некоторых профессиональных ассоциаций [239, 240]. Отечественные исследования свидетельствуют об эффективности препарата также при смешанном фенотипе ЛПП [241].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение адемeтионина** пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой или иммуносупрессивной фармакотерапии (метотрексатом**, ГК) для улучшения клиничко-лабораторных показателей состояния печени, уменьшения гепатогенной слабости и сохранения запланированных протоколов лечения [239, 241–243].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Применение адемeтионина** при ЛПП вследствие химиотерапии продемон-

стрировало значимое ($p < 0,05$) снижение уровней общего билирубина, АЛТ, АСТ и ГГТ уже к 14-му дню [241] с наиболее выраженным антихолестатическим эффектом. Снижение гепатогенной слабости/утомляемости и антидепрессивный эффект сохраняются на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии [243, 244]. При холестатическом типе ЛПП (часто ассоциирован с метотрексатом** и ГК) курс адеметионина** (2 недели парентерально и 4 — перорально) приводил к положительной клинико-лабораторной динамике [245]. При холестатическом, гепатоцеллюлярном или смешанном типах ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами, адеметионин** применяется в дозе 800 мг/сут (или 5–12 мг/кг/сут) парентерально в течение 2 нед. с переходом на пероральный прием 800–1600 мг/сут длительностью до 1–6 мес. При холестатическом или смешанном варианте поражения печени возможно комбинированное применение адеметионина** с #УДХК** (15–20 мг/кг/сут) до разрешения холестаза [198, 246].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение адеметионина** пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной фармакотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противомикробного лечения [247].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. При ЛПП на фоне фармакотерапии туберкулеза легких использование адеметионина** по 400 мг/сут парентерально приводило к улучшению антиоксидантного статуса крови [248]. В одноцентровом РКИ у 180 пациентов с туберкулезом легких и ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии (в 83,9 % применялись 4 этиотропных препарата основного ряда) назначение аналогичного курса адеметионина** снижало в большей степени маркеры холестаза (общий билирубин, ГГТ) и в меньшей — цитолиза (АСТ, АЛТ) [247]. Основные доказательства эффективности адеметионина** для лечения и #профилактики ЛПП представлены в таблице 7 в Приложении А3.

Фосфолипиды и спектр их применения при ЛПП

Применение фосфолипидов (фосфатидилхолинов) при ЛПП обосновано их способностью индуцировать эндогенные антиоксиданты (гемоксигеназу-1, супероксиддисмутазу), способствовать уменьшению оксидативного повреждения мембран гепатоцитов, их органелл и мембраноассоциированных структур, оказывая антиоксидантный и антицитолитический эффект [249, 250]. Обнадеживающим выглядит применение фосфолипидов при проведении противоопухолевой химиотерапии. В ретроспективном исследовании с включением 98 пациентов с раком желудка IV стадии, получавших лечение либо оксалиплатином** (SOX), либо оксалиплатином** и капецитабином** (XELOX) и имевших печеночную недостаточность

до лечения или тяжелое поражение печени после 1–2 циклов химиотерапии, использование фосфолипидов на фоне химиотерапии позволило увеличить 6-месячную выживаемость без прогрессирования заболевания и выявить значимую корреляцию между лечением фосфолипидами и уровнем контроля заболевания (DCR) (однофакторный анализ, $p = 0,021$; многофакторный анализ, $p = 0,044$) [251].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение фосфолипидов пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [240, 252].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Данные 3-летнего ретроспективного многоцентрового исследования (183 пациента) с парентеральным использованием фосфолипидов (5–10 мл/сут для легких ЛПП, 10–20 мл/сут для серьезных и #30–40 мл/сут при критических) показали, что после лечения 34,97 % больных достигли нормального уровня АЛТ, 40,98 % — нормального уровня АСТ [252]. Метаанализ 32 РКИ продемонстрировал возможность влияния фосфолипидов на уровень общего билирубина при ЛПП [253]. Преимущественно фосфолипиды применяются при гепатоцеллюлярном типе ЛПП в дозе 250–1000 мг/сут (5–20 мл) парентерально продолжительностью до 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием 1800 мг/сут в 3 приема продолжительностью от 4 до 12 нед. при гепатоцеллюлярном типе ЛПП [14].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение фосфолипидов пациенткам с ЛПП при беременности на фоне гормональной фармакотерапии гестагенными или гестаген-эстрогенными препаратами для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени [254].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. Фосфолипиды могут применяться при беременности. Их использование при ЛПП (250 мг/сут (5 мл) парентерально длительностью 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием 1800 мг/сут в 3 приема продолжительностью 2–3 нед.), развившихся в первом триместре беременности на фоне применения гестагенных или гестаген-эстрогенных средств, снижало активность трансаминаз на 58 % через 4 нед. терапии, в отличие от 28,2 % в группе контроля [254].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты + фосфолипидов** пациенткам с ЛПП на фоне противотуберкулезной и противоопухолевой терапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени [255–257].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. При ЛПП у пациентов с псо-риазом, получавших метотрексат**, парентеральное назначение комбинации глицирризиновой кислоты (200 мг/сут) + фосфолипидов (500 мг/сут)** в течение 10 дней с переходом на прием пероральной формы глицирризиновой кислоты (210 мг/сут) + фосфолипидов (390 мг/сут)** до 2 мес. улучшало лабораторные показатели состояния печени [256]. Эта комбинация при парентеральном введении (1 мес., 2 раза в неделю) с последующим пероральным приемом приводила к снижению АЛТ при ЛПП на фоне противотуберкулезной химиотерапии (изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол**, офлоксацин**, канамицин**) [257]. При ЛПП вследствие лечения у женщин рака молочной железы трастузумабом**, доксорубицином**, паклитакселом**, применение комбинации 2 нед. ежедневно и затем 3 раза в неделю с добавлением 750 мг/сут #УДХК** на период терапии обеспечивало нормализацию АЛТ, АСТ, билирубина [255]. Частота нежелательных реакций фиксированных комбинаций глицирризиновой кислоты (глицирризиновая кислота + фосфолипиды**, глицирризиновая кислота + #УДХК**) < 10,6 % [258]. Основные доказательства эффективности фосфолипидов для лечения ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 в Приложении А3.

Орнитин и спектр его применения при ЛПП

Орнитин является скоростью-лимитирующим интермедиатом орнитинового цикла, непрямым предшественником эндогенных антиоксидантов и полиаминов, необходимых для поддержания структурной целостности клеток и протекания клеточного цикла. Путем превращения в аргинин с последующим высвобождением оксида азота орнитин улучшает печеночную микроциркуляцию [259, 260].

• **Рекомендовано** рассмотреть назначение орнитина пациентам, получающим противоопухолевую терапию, при развитии у них ЛПП со скрытой или явной печеночной энцефалопатией с целью лечения [261–263].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Терапия орнитином (L-орнитин-L-аспаратом, LOLA) в дозе 9 г/сут в течение 8 нед. была эффективна в купировании печеночной энцефалопатии, развившейся в рамках ЛПП у 105 пациенток с раком яичников и раком молочной железы, получавших химиотерапию; в лечении минимальной печеночной энцефалопатии в рамках ЛПП у пациентов с ревматоидным артритом, более 5 лет получавших метотрексат** [261]. При ЛПП с признаками печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатии на фоне химиотерапии гемобластозов лечение орнитином приводило к разрешению печеночной энцефалопатии, уменьшению

астенического синдрома, снижению значений АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общего билирубина, протромбинового времени. Препарат вводился однократно внутривенно капельно в дозе 10–20 г/сут в течение 8–14 дней, далее — перорально в дозе 9–18 г/сут на протяжении 2–4 нед. и более [262].

• **Рекомендовано** рассмотреть назначение орнитина пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [264].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. У пациентов с гепатотоксичностью 1–2-й ст. по NCCN (National Comprehensive Cancer Network — Национальная комплексная онкологическая сеть США) применение орнитина (LOLA) в дозе 15 г/сут внутрь в течение 20 дней сопровождалось нормализацией ритма сна, уменьшением астенического синдрома, снижением АЛТ, АСТ, билирубина, ГГТ, ЩФ и приводило к уменьшению числа вынужденных изменений протоколов химиотерапии [264]. В другом исследовании прием орнитина (LOLA) в дозе 15 г/сут в течение 8 нед. привел к улучшению когнитивных функций [265].

• **Рекомендовано** назначение орнитина пациентам с ЛПП на фоне исходного заболевания печени и появлением/усилением скрытой или явной печеночной энцефалопатии для улучшения прогноза согласно клиническим рекомендациям «Цирроз и фиброз печени» [266].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Путь введения препарата, его доза и продолжительность лечения должны быть выбраны врачом согласно клиническим рекомендациям «Цирроз и фиброз печени» [266]. Основные доказательства эффективности орнитина для лечения ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 в Приложении А3.

Фиксированная комбинация инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты и спектр ее применения при ЛПП**

Действие препарата в первую очередь направлено на коррекцию митохондриальной дисфункции, являющейся одним из важных патогенетических элементов развития ЛПП. Благодаря тому что препарат представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, он оказывает объем-зависимое детоксицирующее действие [267–269].

• **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** (400 мл внутривенно в течение 10 дней) пациентам с ЛПП на фоне противотуберкулезной и антихеликобактерной фармакотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени

и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [247, 270, 271].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Фиксированная комбинация инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** эффективна в лечении ЛПП при терапии туберкулеза (нормализация активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и билирубина в крови) [247, 272–275] и антихеликобактерной терапии [276]. При ЛПП, вызванных антибактериальными препаратами системного действия и НПВП, применение фиксированной комбинации по 400–800 мл/сут в течение 14 дней позволило нормализовать показатели АЛТ, АСТ, ГГТ, превзойдя контрольную группу на стандартной дезинтоксикационной терапии [277].

• **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [271, 278, 279].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. У онкологических больных фиксированная комбинация инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** снижает выраженность лабораторных параметров, отражающих состояние печени, и повышает качество жизни пациентов за счет увеличения показателей социальной и физической активности, психического здоровья [278, 280–282]. Препарат может быть использован парентерально в дозе 400–800 мл/сут внутривенно капельно в течение 4–12 дней у пациентов с гепатоцеллюлярным, холестатическим или смешанным типом ЛПП на фоне противоопухолевой химиотерапии [198]. В доклинических исследованиях показано отсутствие его влияния на рост опухолей и аддитивность по отношению к некоторым противоопухолевым препаратам (например, гемцитабину**) [283].

• **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** пациентам с ЛПП на фоне фармакотерапии антипсихотическими препаратами для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антипсихотической терапии [271, 284].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. В исследовании с включением 60 пациентов со смешанным типом ЛПП на фоне антипсихотических средств (галоперидол**, трифлуоперазин**) применение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** (400 мл/сут

внутривенно капельно в течение 12 дней) позволило улучшить показатели состояния печени, качество жизни (опросник SF-36) за счет физического функционирования и общего состояния без влияния на эмоциональное и социальное функционирование [284]. Основные доказательства эффективности комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** для лечения и #профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 в Приложении АЗ.

Бицикломид и спектр его применения при ЛПП

Бицикломид представляет собой синтетическое соединение на основе лигнана схизандрина С, получаемого из лимонника китайского (*Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.). При ЛПП он повышает экспрессию белков, необходимых для осуществления аутофагии (HSPs — белки теплового шока, АМРК — АМФ-активируемая протеинкиназа), а также активности антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических путей транскрипционного фактора NRF2 [285–289].

• **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола пациентам с ЛПП гепатоцеллюлярного и смешанного типа на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [198, 290].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Использование #бициклола перорально в дозе 75–150 мг/сут (в 3 приема) длительностью 3–6 мес. как показавшее эффективность в лечении ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами, одобрено Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) [198].

• **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола 75 мг/сут перорально пациентам с ЛПП на фоне фармакотерапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов гиполлипидемической терапии [291].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. В мультицентровом РКИ была продемонстрирована эффективность и безопасность применения #бициклола при ЛПП, индуцированных приемом статинов (аторвастатин** и симвастатин**). Исследование включало 168 пациентов с повышением АЛТ в пределах 2–5 ВГН, которым #бицикломид назначался по 75 мг/сут (в 3 приема) в течение 2 или 4 нед. Снижение АЛТ ($p < 0,01$) наблюдалось после как 2-, так и 4-недельной терапии. После 4-недельного курса лечения нормализация активности АЛТ наблюдалась у 74,68 % пациентов [291].

• **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола пациентам с ЛПП на фоне противоту-

беркулезной фармакотерапии по 75–150 мг/сут перорально продолжительностью до 8 нед. для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [292–294].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. Применение #бициклола у пациентов с остро развившимся ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии позволило снизить уровень АЛТ, особенно в группе, получавшей большую дозу [294, 295]. Препарат эффективен в первую очередь при гепатоцеллюлярном или смешанном типе идиосинкразических ЛПП [292, 296]. При идиосинкразических ЛПП снижение АЛТ более эффективно при дозе #бициклола 150 мг/сут ($p < 0,001$) (уже на 1-й неделе), чем при дозе 75 мг/сут (медиана времени до нормализации АЛТ составляет соответственно 29 и 16 дней) [296]. Основные доказательства эффективности #бициклола для лечения и профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 в Приложении А3.

Морфолиния тиазотат и спектр его применения при ЛПП

Морфолиния тиазотат выступает в качестве сквенджера активных форм кислорода и азота, замедляет расход эндогенных антиоксидантов, ингибирует провоспалительную поляризацию макрофагов и реакции апоптоза [297–300]. Его способность подавлять продукцию нитротирозина и пероксинитрита значима как для повреждений печени, так и сердечно-сосудистой системы [301, 302].

• **Рекомендовано** рассмотреть назначение морфолиния тиазотата пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [301, 303, 304].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. Морфолиния тиазотат оказался эффективен у пациентов, получавших пролонгированную антибактериальную терапию, снизив активность трансаминаз и уровень общего билирубина ($p < 0,05$) [301]. Он способен потенцировать эффект комбинированной гепатотропной терапии и снижать выраженность ЛПП (по показателям АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общего билирубина) и оксидативного стресса при противотуберкулезном лечении [304]. Препарат в виде морфолиниевой соли тиазотовой кислоты обычно используется в дозе 100 мг/сут (внутривенно) или 100–150 мг/сут (внутримышечно) до 5 дней с последующим переходом на пероральный прием морфолиния тиазотата в дозе 600–800 мг/сут в 3–4 приема до 30 дней при гепатоцеллюлярном и смешанном типе ЛПП [301]. Основные доказательства эффективности морфолиния тиазотата для лечения

и #профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 в Приложении А3.

Комбинированное применение гепатотропных препаратов (А05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) при ЛПП

Существуют определенные патогенетические обоснования для совместного использования ряда гепатотропных препаратов (А05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в виде как нефиксированных, так и фиксированных комбинаций, позволяющих расширить спектр их гепатотропного действия [272, 305].

При ЛПП со смешанным типом поражения возможно использование двойных комбинаций гепатотропных средств (А05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей), одно из которых эффективно при гепатоцеллюлярном типе поражения, а второе — при холестатическом. Применение двух препаратов с противовоспалительным действием и с направленностью на гепатоцеллюлярный тип поражения не считается рациональным [45]. При холестатическом или смешанном варианте поражения печени возможно комбинированное применение адеметионина** с УДХК** до разрешения холестаза [198, 306, 307]. При ЛИ-АПГ и поражении печени на фоне применения ИКТ получены данные об успешности комбинированного использования ГК с УДХК** [308, 309]. Показана возможность применения при ЛПП комбинации фосфолипидов и бициклола [310], ацетилцистеина** с другими препаратами для лечения заболеваний печени [311], УДХК** и токоферола [312], УДХК** и фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты + фосфолипидов** [257]. Особенности использования фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** рассмотрены выше.

3.2.3. Фармакотерапия некоторых фенотипов ЛПП

Фармакотерапия ЛИ-АПГ

• **Рекомендовано** применение преднизолона** в дозе 0,5–1 мг/кг/сут перорально при ЛИ-АПГ с лечебной целью до нормализации лабораторных показателей состояния печени с последующим снижением дозы и постепенной отменой ГК [14, 90, 313–315].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. ГК влияют на функцию и взаимодействие иммунных клеток, сигнальные пути провоспалительных цитокинов и апоптоза [316, 317]. Исследования с конкретными рекомендациями по использованию ГК при ЛИ-АПГ отсутствуют [58], за исключением ЛПП, обусловленных моноклональными антителами [1, 198]. Терапия таких ЛПП преднизолоном** приводит к более

быстрому уменьшению печеночных ферментов и длительно сохраняющемуся безрецидивному терапевтическому эффекту [318–321]. Применение ГК в течение 6–10 дней может уменьшить повреждение печени и повысить выживаемость пациентов с тяжелой формой ЛПП с гипербилирубинемией [322]. В случае невозможности дифференцировки ЛИ-АПГ от АИГ терапию преднизолоном** проводят до нормализации лабораторных показателей состояния печени (при ЛИ-АПГ курс обычно составляет 1–2 мес.) с последующим длительным наблюдением за пациентом [198, 314, 315]. При тяжелых прогрессирующих ЛПП может рассматриваться иммуносупрессивная терапия [323]. Возможно применение комбинации ГК и УДХК** при лекарственно-индуцированном холестатическом гепатите с признаками гиперчувствительности (эозинофилия, сыпь, лихорадка), позволяющей быстрее снизить уровень билирубина и трансаминаз при тяжелом ЛПП [308]. Имеется ограниченный опыт применения ГК при хроническом ЛПП [324].

Фармакотерапия ЛПП, ассоциированно-го с применением ИКТ

• **Рекомендовано** применение преднизолона** перорально либо #метилпреднизолона** (1–1,5 мг/кг/сут) парентерально пациентам с поражением печени на фоне применения ИКТ с целью лечения иммуноопосредованной гепатотоксичности до нормализации лабораторных показателей состояния печени с последующим снижением дозы и постепенной отменой ГК (см. рисунок 2 в Приложении Б) [2, 198, 325–327].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Пациентам с поражением печени на фоне применения ИКТ показано назначение ГК. Пероральный прием 0,5–1 мг/кг/сут преднизолона** целесообразен при уровне АЛТ в 3–5 ВГН и/или общего билирубина в 1,5–3 ВГН после отмены подозреваемого ЛС. При повышении АЛТ до 5–20 ВГН и/или общего билирубина до 3–10 ВГН или признаках печеночной недостаточности назначают перорально преднизолон** в дозе 1–2 мг/кг/сут или внутривенно #метилпреднизолон** в дозе 1–1,5 мг/кг/сут после отмены подозреваемого ЛС. При положительной биохимической динамике дозу ГК можно снижать через 4 нед. [198, 325, 328]. Средняя длительность терапии составляет 1–3 мес. [2, 329]. Превышать дозу 1,5 мг/кг/сут #метилпреднизолона** нет необходимости из-за отсутствия дополнительного эффекта [326, 327]. Поражения печени на фоне ИКТ иногда спонтанно разрешаются без применения ГК после отмены подозреваемого ЛС [330, 331].

• **Рекомендовано** у пациентов с ЛПП, ассоциированным с применением ИКТ (при стероидрезистентности, или недостаточной эффективности, или непереносимости ГК) с целью лечения назначать #микофенолата мофетил** (500–1000 мг 2 раза в сутки), #такролимус** (1,5 мг 2 раза

в сутки), #азатиоприн** (1–2 мг/кг/сут), #иммуноглобулин антигитотимический** (1,5 мг/кг/сут) или плазмаферез [198, 325, 332–337].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. При холестатическом типе поражения печени на фоне назначения ИКТ и резистентности к ГК применение УДХК** позволяло добиться улучшения у 81,5 % пациентов (средние показатели: доза препарата — 10,3 мг/кг, срок лечения — 182,5 сут, время до улучшения гепатотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями изложены в практических рекомендациях RUSSCO, обновляющихся ежегодно и доступных на сайте <https://www.rosoncweb.ru/standards/suptherapy/2024/>).

Фармакотерапия синдрома гиперчувствительности с вовлечением печени (DRESS-синдром)

• **Рекомендовано** применение #преднизолона** в дозе 1 мг/кг/сут перорально до нормализации лабораторных показателей состояния печени и клинического улучшения с последующим постепенным снижением дозы и отменой в течение 6–8 нед. пациентам с синдромом гиперчувствительности и вовлечением печени (DRESS-синдромом) с целью лечения иммуноопосредованной гепатотоксичности [2, 339–342].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Применение #преднизолона** при DRESS-синдроме приводит к быстрому разрешению сыпи, исчезновению лихорадки и уменьшению дисфункции печени. Общая продолжительность фармакотерапии препаратом достигает 2–3 мес., но у некоторых пациентов с высоким риском аутоиммунных осложнений (диффузные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника и т. п.) может составлять до года и более [339, 343, 344]. Рассматривается возможность проведения пульс-терапии #метилпреднизолоном** в дозе 5–20 мг/кг в течение 3 дней с последующим медленным снижением дозы, однако вопрос о безопасности такого лечения вследствие парадоксального увеличения риска развития аутоиммунизации остается открытым [339].

• **Рекомендовано** у пациентов с синдромом гиперчувствительности и вовлечением печени (DRESS-синдромом) с целью лечения иммуноопосредованной гепатотоксичности (при стероидрезистентности, рецидиве или невозможности использования целевых доз ГК) назначать стероидсберегающую терапию: #циклоспорин** (200 мг/сут в два приема 5 дней), или #микофенолата мофетил** (500 мг 2 раза/сут), или #ритуксимаб** (1400 мг/нед в течение 1 мес.), или #циклофосфамид** (внутривенно 750 мг/м² с переходом через 11 дней на дозу 100 мг/сут перорально в течение 6 мес.) и рассмотреть использование ПФ с целью лечения [339, 345, 346].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 3.

Фармакотерапия ЛИ-ВСХ

Основные мероприятия фармакотерапии ЛИ-ВСХ включают использование ГК (см. раздел «Фармакотерапия гепатита, ассоциированного с применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа»). Однако у пациентов с ЛИ-ВСХ или холестазом может формироваться стероид-резистентность [347–349]. В таком случае использование УДХК** (600 мг/сут) в комбинации с фибратом может оказать дополнительное положительное действие на улучшение печеночных показателей [309].

Фармакотерапия СИЖП (хронического холестаза)

Фармакотерапия СИЖП не разработана, однако имеются отдельные свидетельства эффективности применения #УДХК** для коррекции дислипидемии при этом синдроме в дозах от 750 мг/сут до 30 мг/кг/сут при длительности лечения до 9 нед. [81, 350, 351].

Фармакотерапия синдрома синусоидальной обструкции / веноокклюзионной болезни печени

Синдром синусоидальной обструкции / веноокклюзионной болезни печени (SOS/VOD) является серьезным осложнением после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также воздействия пирролизидиновых алкалоидов или некоторых противоопухолевых препаратов (оксалиплатин**, гемтузумаб озогомицин, ИКТ и др.). Перспективным представляется применение в первичной профилактике SOS/VOD #УДХК** (12 мг/кг/сут или 600 мг/сут в течение 30–90 дней), которое ассоциировано с уменьшением частоты развития этого патологического синдрома (OR = 0,38, 95% ДИ: 0,14–1,06; SUCRA = 0,720) и некоторых антитромботических средств [352, 353].

Фармакотерапия ОПН

При ЛИ-ОПН специфической этиологии (например, вызванной передозировкой парацетамола** или применением вальпроевой кислоты**) необходимо максимально быстрое удаление токсиканта из организма и проведение специфической антидотной терапии для улучшения прогноза [1, 2, 354].

В первые 4 ч после интоксикации парацетамолом** может быть использован кишечный адсорбент для предотвращения дальнейшего всасывания токсиканта [355]. Применение у таких пациентов на ранней стадии ацетилцистеина** может предотвращать прогрессирование печеночной энцефалопатии (см. раздел «Ацетилцистеин**») [1, 2], и 70 % пациентов могут избежать необходимости трансплантации печени [356]. Особенности использования #левокарнитина при вальпроат-индуцированной ОПН описаны в разделе «Левоекарнитин».

Основным подходом к лечению ЛИ-ОПН неспецифической этиологии является использование

экстракорпоральных методов детоксикации (ЭМД) до восстановления функции печени [1] (см. раздел 3.3 «Иное лечение»). Хотя этот метод лечения не влияет на выживаемость у таких пациентов, он позволяет довести их до трансплантации, позволяющей сохранить жизни примерно 80 % реципиентам трансплантата в течение года [355]. Только поддерживающая терапия без трансплантации печени эффективна лишь у 10–30 % пациентов с ЛИ-ОПН неспецифической этиологии [346].

В качестве средств поддерживающей терапии при парацетамоловых поражениях печени возможно и обсуждается использование #ацетилцистеина** [357, 358]. Применение препарата в виде трехдневного курса у таких пациентов с ЛИ-ОПН и нетяжелой (I–II стадий) печеночной энцефалопатией в начальной нагрузочной дозе 150 мг/кг/ч в течение 1 ч с переходом на дозу 12,5 мг/кг/ч в течение 4 ч и последующей непрерывной инфузией в дозе 6,25 мг/кг в течение 67 ч позволило повысить выживаемость без трансплантации до 52 %, в то время как в группе плацебо этот показатель составил только 30 % ($p = 0,04$) [359, 360].

Лечение #ацетилцистеином** значительно улучшает выживаемость пациентов без трансплантации печени (55,1 % против 28,1 %), не влияя на общую выживаемость, а также обеспечивает более короткий срок пребывания в стационаре (SMD = –1,62; $p < 0,001$) [361]. Однако при поражении противотуберкулезными препаратами он хотя и сокращает значительно продолжительность пребывания в стационаре, но не влияет на летальность [362].

Рутинное применение ГК при идиосинкразических ЛПП нежелательно [1], однако они могут быть полезны пациентам с тяжелым ЛПП, которые не отвечают на традиционное лечение [363].

3.3. Хирургическое лечение

Трансплантация печени

• **Рекомендовано** рассмотреть выполнение трансплантации печени пациентам с ЛПП и выраженной печеночной недостаточностью для предотвращения летального исхода [14, 145, 364–366].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. ЛПП являются основной причиной ОПН, что, по данным литературы, в 18 % случаев требует трансплантации печени (ТП) [181, 367–371]. Обычно она выполняется при неэффективности консервативных мероприятий [14, 371, 372], а также в некоторых случаях ЛПП с фенотипом СИЖП, прогрессирующей портальной гипертензии [2, 14, 20, 373]. При развитии острого тяжелого ЛПП тактика ведения пациента должна обсуждаться совместно с центром трансплантации [374]. Выживаемость трансплантата и пациента после ТП при ОПН на фоне ЛПП ниже по сравнению с ТП, выполняемой по другим причинам [375–378]. Пациенты с ОПН получают статус 1 для выполнения ТП (таблица 9 в Приложении А3).

• **Рекомендовано** пациентам с ЛПП и развитием ОПН определить показатель MELD (или его модификации) для оценки потребности в ТП [20, 185].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Модель терминальной стадии заболевания печени (MELD) — наиболее распространенная прогностическая оценка 90-дневной выживаемости пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. В Приложении АЗ представлены формулы расчета показателей. В настоящее время показано, что MELD эффективно прогнозирует летальность в течение года и потребность в ТП при ЛПП [20, 178].

3.4. Иное лечение

ЭМД используются в лечении пациентов с печеночной недостаточностью, но показания к ним при ЛПП не стандартизированы. К возможным механизмам действия ЭМД при ЛПП относятся удаление экзо- и эндогенных токсинов, модуляция иммунного ответа, замещение дефицитарных факторов [379]. К основным ситуациям, когда ЭМД рассматриваются при ЛПП, относятся тяжелое, прогрессирующее или фульминантное поражение печени, отсутствие ответа на стандартную терапию [380, 381], иммуноопосредованное повреждение печени [280], перед трансплантацией печени [379]. В случае тяжелого (в том числе иммуноопосредованного) поражения печени ЭМД могут остановить прогрессирование поражения печени и предотвратить нарастание ОПН и неблагоприятный исход [205, 382]. По некоторым данным, ЭМД более эффективны, если они начаты на ранних стадиях поражения печени, до развития необратимых изменений, и выступают в качестве терапии спасения при тяжелых повреждениях печени [383]. Перед трансплантацией печени ЭМД используются в качестве методики «моста» (bridge), которая позволяет выиграть время, стабилизировать состояние пациента и улучшить его прогноз в период до проведения операции [384].

В настоящее время наибольший опыт применения накоплен по плазмаферезу (ПФ) (Plasma Exchange, PLEX). В некоторых исследованиях использование ПФ ассоциировалось с улучшением выживаемости пациентов с тяжелыми формами ЛПП, улучшением клинических и лабораторных показателей [385, 386]. Систематический обзор показал, что ПФ у пациентов с ОПН улучшает выживаемость без трансплантации в течение 30 и 90 дней [387]. ПФ может рассматриваться как один из потенциальных способов лечения и должен проводиться при ЛПП в сочетании с другими вариантами лечения. Необходимо учитывать, что ПФ сопряжен с достаточно серьезными рисками: инфекции, кровотечения, тромбозы, аллергические реакции и электролитные нарушения.

Другими вариантами ЭМД, применявшимися при ОПН, в том числе вследствие ЛПП, являются

гемодиализ, гемодиализация (ГДФ), селективная плазмофильтрация, плазмодиализация, селективная абсорбция билирубина в плазме, альбуминовый диализ с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS) или метод сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (Fractionated Plasma Separation and Adsorption System, FPSA или Prometheus) [388]. Эффективность некоторых из них показана преимущественно в сериях случаев ОПН вследствие ЛПП, в том числе при сочетании с острым повреждением почек и тяжелым холестатическим поражением печени [389, 390]. Есть данные по эффективности метода альбуминового диализа (например, MARS, Prometheus) у пациентов с ЛПП, особенно при холестатическом типе [390–394].

• **Рекомендовано** рассмотреть проведение ЭМД (ПФ и др.) у пациентов с ЛПП с печеночной недостаточностью, холестатическим типом ЛПП с выраженной клинической симптоматикой с целью улучшения клинических и лабораторных показателей, повышения выживаемости пациентов, остановки прогрессирования поражения печени, предотвращения нарастания ОПН и неблагоприятного исхода [205, 379, 382–384, 386, 387, 395–398]. Решение о проведении ЭМД принимается в индивидуальном порядке, а выбор метода детоксикации зависит от параметров состояния пациента и доступности в медицинском учреждении [379].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. ЭМД должны проводиться только квалифицированным медицинским персоналом в специально оборудованном отделении.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Конкретных мер медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения для пациентов с ЛПП не разработано.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Эффективная профилактика ЛПП представляет собой системную программу, которая требует научно обоснованного контроля потенциально

гепатотоксичных препаратов со стороны регулирующих органов (приостановка продажи или прямой отзыв, пересмотр инструкций по применению препаратов, ограничение использования), создания управления рисками со стороны фармацевтических компаний (фармаконадзор, разработка надлежащих стратегий надзора и управления рисками, активные исследования, пересмотр инструкций по применению препаратов и передача информации о рисках), управления рисками ЛППП в клинической практике со стороны специалистов (регулярный мониторинг во время лечения, раннее выявление ЛППП, правильная диагностика, решение о прекращении приема или снижении дозы препарата), а также просвещения общественности по вопросам безопасности ЛС и их рационального использования.

Важным для профилактики ЛППП является соблюдение условий назначения ЛС: строгое соблюдение инструкций к препарату (показаний и противопоказаний) и учет лекарственных взаимодействий, в том числе при одновременном применении БАД и фитопродуктов [145, 364, 394].

5.1.1. Первичная профилактика ЛППП

● **Рекомендовано** для первичной профилактики ЛППП до назначения потенциально гепатотоксичных ЛС оценить у пациента лекарственный анамнез и наличие факторов риска развития ЛППП [45].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Основные факторы риска развития ЛППП при приеме отдельных препаратов описаны в таблице 4 в Приложении А3, также в ряде случаев указываются в инструкции по применению ЛС. Для получения информации по гепатотоксичности ЛС и факторах риска врачам следует активно использовать ресурсы интерактивных веб-сайтов, таких как LiverTox [145, 364].

● **Рекомендовано** для профилактики и своевременного выявления ЛППП у пациентов проводить регулярный клинико-лабораторный мониторинг во время приема ЛС с высоким риском гепатотоксичности [45, 90].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Сроки контроля клинических и лабораторных показателей определяются видом ЛС, инструкцией по его применению, исходным состоянием пациента и имеющимися у него факторами риска развития ЛППП, а также клиническими рекомендациями по нозологиям, по которым назначено ЛС. При приеме большинства ЛС, обладающих нежелательными реакциями в виде гепатотоксичности (указанным в инструкции к препарату), обычно следует контролировать уровень биохимических показателей состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) в сыворотке крови с интервалом 4–6 нед., особенно в течение первых 6 мес. лечения ЛС [145, 399].

● **Рекомендовано** при назначении потенциально гепатотоксичных ЛС проводить беседу с пациентом о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении новых симптомов и/или нарастании выраженности симптомов (таких как слабость, желтуха, боль/дискомфорт в животе, тошнота/рвота, зуд или потемнение мочи) с целью своевременного выявления ЛППП [13, 400, 401].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

● **Рекомендовано** до назначения потенциально гепатотоксичных ЛС у пациентов с фоновым заболеванием печени оценить его выраженность, возможный риск развития ЛППП и определить исходный уровень лабораторных показателей состояния печени (биохимический анализ крови общетерапевтический, АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) с целью первичной профилактики ЛППП, его своевременной диагностики и профилактики неблагоприятных исходов [13, 94, 400–402].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

● **Рекомендовано** перед назначением потенциально гепатотоксичных ЛС пациентам с фоновыми хроническими заболеваниями печени и нарушением ее функции с целью профилактики развития ЛППП и их неблагоприятных исходов: а) проводить оценку пользы/риска терапии; б) принимать решение о применении ЛС в индивидуальном порядке, основываясь на соотношении риска и пользы терапии; в) разрабатывать индивидуальный план профилактического мониторинга состояния печени во время проводимой терапии [13, 364].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

● **Рекомендовано** для первичной профилактики ЛППП предупреждать пациентов о необходимости сообщать лечащему врачу о приеме БАД и фитопродуктов и предоставлять пациентам информацию о том, что пищевые добавки и фитопродукты могут быть причиной ЛППП [13, 90, 364, 403].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

5.1.2. Вторичная профилактика ЛППП

● **Рекомендовано** врачу при диагностировании ЛППП сделать запись в медицинской документации (истории болезни, амбулаторной медицинской карте) с указанием подозреваемого или причинного ЛС (БАД, фитопродукта) с описанием побочной реакции и выдать медицинский документ пациенту для минимизации риска повторения ЛППП [14, 90, 364, 399].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. При нежелательных реакциях на ЛС в обязательном порядке следует сделать соответствующую запись в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС и выдать пациенту медицинскую документацию с описанием

побочной реакции и этиологического фактора. При выявлении ЛПП и установлении его причины следует информировать Росздравнадзор путем заполнения специальной формы «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», доступной на сайте Росздравнадзора: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitpringlp>. Заполненные формы следует направлять по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.

● **Рекомендовано** для вторичной профилактики ЛПП информировать перенесшего данное состояние пациента о необходимости сообщать об этом медицинскому персоналу при оказании ему медицинской помощи и предъявлять соответствующий документ, а также не допускать самостоятельного повторного приема (без назначения врача) причинного ЛС (БАД, фитопродукта) и избегать других ЛС (БАД, фитопродуктов) той же фармакологической группы для минимизации риска повторения ЛПП [14, 90].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

● **Не рекомендовано** повторно назначать ЛС, которые ранее вызвали у пациента ЛПП, за исключением случаев, если ЛС жизненно необходимо и ему нет адекватной альтернативы для вторичной профилактики ЛПП [13, 14, 90].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. Решение о повторном назначении ЛС, которое ранее вызывало ЛПП, должно приниматься в тех случаях, когда польза от его использования превышает потенциальный риск развития тяжелого ЛПП для больного в рамках врачебного консилиума или врачебной комиссии.

5.2. Наблюдение

● **Рекомендовано** всем пациентам с ЛПП выполнять диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога, а при его отсутствии — диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-терапевта или врача общей практики (семейного врача) для динамического обследования и определения длительности последующего наблюдения [20, 58, 145, 178, 390–392].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 5.

Комментарий. По тактике диспансерного наблюдения пациенты с ЛПП могут быть разделены на три группы: 1) пациенты с острым и персистирующим ЛПП должны находиться под наблюдением до полного выздоровления (или достижения другого клинического исхода) [20, 169, 178, 404, 405]. Чаще всего острое ЛПП после прекращения приема подозреваемого ЛС разрешается в течение 6 мес. с хорошим прогнозом, но у отдельных пациентов может развиваться печеночная недостаточность или необратимые изменения. Пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют более высокий риск

развития хронического поражения печени [20, 169, 178, 404, 405]; 2) пациенты с ЛИ-АПГ после его разрешения должны наблюдаться в течение 3 лет с определением активности АЛТ 1 раз в 6 мес. для исключения истинного АИГ [58, 64, 314, 323]. Основное отличие ЛИ-АПГ от истинного АИГ — разрешение ЛПП после отмены подозреваемого ЛС (с коротким курсом ГК или без него) и отсутствие рецидивов [314]; 3) пациенты с хроническим ЛПП должны наблюдаться в зависимости от фенотипа ЛПП, наличия осложнений, объем обследования определяется в индивидуальном порядке [145, 406, 407].

5.3. Медикаментозная профилактика ЛПП

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение #адеметионина** 400 мг внутривенно в течение 60 дней пациентам, получающим циклоспорин**, для профилактики развития ЛПП [408].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании было установлено, что #адеметионин** в дозе 400 мг 1 раз/сут внутривенно в течение 60 дней совместно с базисной терапией псориаза (циклоспорином**) достоверно предотвращал повышение уровня трансаминаз, ЩФ, билирубина ($p < 0,05$) [408].

● **Рекомендовано** пациентам, получающим противоопухолевую терапию, рассмотреть назначение #адеметионина** перорально в дозе 800 мг/сут в два приема на протяжении курса лечения для профилактики развития ЛПП и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [409, 410].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. В ретроспективном исследовании эффективности #адеметионина** в профилактике гепатотоксичности у 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адъювантную терапию FOLFOX (фторурацил** + кальция фоллинат** + оксалиплатин**), изменение или отмена протокола химиотерапии в группе, получавшей #адеметионин**, отмечалась в 14 % случаев, в отличие от контрольной группы, где они составили 71 % [409]. Близкие результаты были получены в исследовании 78 пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших химиотерапию по схеме XELOX (оксалиплатин** + капецитабин** + бевацизумаб**) [410].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** (внутривенно ежедневно 5 дней по 400 мл/сут) пациентам, получающим противоопухолевую терапию, для профилактики развития ЛПП и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [198, 279].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. В проспективном контролируемом открытом РКИ с 66 пациентками с раком яичников, которые получали ПХТ с использованием цисплатина**, карбоплатина**, включение в сопроводительную терапию фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** обеспечивало отсутствие роста показателей АЛТ, АСТ, ЩФ [279]. В исследовании со 145 пациентами с колоректальным раком, получавшими схемы FOLFOX и FOLFIRI (иринотекан** + кальция фолиат** + фторурацил**), применение этой фиксированной комбинации обеспечило снижение гепатотоксичности проводимой ПХТ [318]. Согласно рекомендациям RUSSCO, для профилактики ЛПП показано назначение фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** в дозе 400 мл внутривенно капельно 1 раз/сут не менее 4 дней после каждого курса ПХТ для профилактики гепатотоксических реакций [198].

● **Рекомендовано** рассмотреть пероральный прием #ацетилцистеина** (600 мг 2 раза в день) или парентеральное назначение #адеметионина (400 мг/сут парентерально, 10 дней)**, или фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты (400 мл/сут парентерально, 10 дней)**, или #морфолина тиазотата (600 мг/сут до 1 мес.) пациентам, получающим противотуберкулезную терапию, одновременно с ее стартом для профилактики развития ЛПП [304, 411–414].

Уровень убедительности рекомендации — В; уровень достоверности доказательств — 3.

Комментарий. В РКИ у больных туберкулезом, которым назначался #ацетилцистеин**, не было зафиксировано гепатотоксичности (в сравнении с 37,5 % в группе контроля) [411]. В другом исследовании на его фоне ЛПП развивались позже и лабораторные показатели после отмены противотуберкулезных препаратов нормализовались быстрее [414]. По данным метаанализа, назначение #ацетилцистеина** значительно снижает частоту возникновения противотуберкулезных ЛПП (ОР = 0,09) по сравнению с плацебо [413].

В РКИ инфузионная терапия #адеметионом** и фиксированной комбинацией #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** при проведении противотуберкулезной терапии уменьшала лабораторные показатели состояния печени по сравнению с контрольной группой к 11-му дню лечения [412].

Назначение #морфолина тиазотата одновременно с проведением противотуберкулезной терапии больным туберкулезом легких позволило предотвратить ЛПП у 56,3 %. Кроме того, отсутствовали тяжелые ЛПП и было доказано положительное влияние препарата на выраженность оксидативного стресса и системного воспаления [304].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола в дозе 25 мг 3 раза в день в течение курса

ПХТ пациентам старше 60 лет, получающим противоопухолевую терапию, для профилактики развития ЛПП [290, 415].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. В рандомизированное исследование были включены 300 пациентов в возрасте старше 60 лет, получавших противоопухолевую терапию. Основная группа профилактически принимала #бициклол в дозе 25 мг 3 раза в день в течение курса ПХТ, контрольная группа не получала никаких препаратов для профилактики ЛПП. Установлено, что профилактическое назначение #бициклола позволило уменьшить число пациентов с ЛПП до 17,1 % относительно 47,1 % в группе контроля. Пропорция тяжелых ЛПП была значимо реже в группе профилактического назначения #бициклола в сравнении с группой контроля (0,7 и 12,4 % пациентов соответственно). Оценка влияния препарата на предотвращение ЛПП в зависимости от конкретных схем ПХТ не проводилась [290].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола по 75 мг/сут в течение 12 нед. совместно с базисной терапией сразу после оперативного вмешательства пациентам после трансплантации почки для профилактики развития ЛПП [416].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. Эффективность #бициклола в профилактике ЛПП вследствие иммуносупрессивной терапии по поводу трансплантации солидных органов продемонстрирована в ретроспективном когортном исследовании. Пациенты после трансплантации почки получали две схемы: микофенолата мофетил** + циклоспорин** + преднизолон** или микофенолата мофетил** + такролимус** + преднизолон**. Детальный анализ вклада каждого препарата в развитие ЛПП не проводился. Было включено 745 случаев, при этом 456 пациентов дополнительно принимали #бициклол по 75 мг/сут в течение 12 нед. сразу после оперативного вмешательства. Частота развития ЛПП в ранний послеоперационный период была значительно ниже в группе #бициклола (4,82 % в сравнении с 20,76 % в группе контроля, $p = 0,001$) [416].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** в дозе 375 мг/сут для профилактики ЛПП у лиц, получающих флутамид** [417].

Уровень убедительности рекомендаций — С; уровень достоверности доказательств — 4.

Комментарий. В ретроспективном исследовании была оценена возможность профилактического применения #УДХК** в дозе 375 мг/сут у 181 пациента с раком предстательной железы, получавших флутамид**. На фоне приема #УДХК** отмечалось более редкое повышение уровня АЛТ, при этом тяжелое поражение печени было зарегистрировано только в группе, не получавшей препарат [417].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** в дозе 10 мг/кг до 7 мес. для профилактики ЛПП у лиц с акне, получающих изотретиноин и гормональные контрацептивы системного действия (комбинированные оральные контрацептивы) [418].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. В РКИ у женщин с акне тяжелой степени (60 пациенток) применение #УДХК** в дозе 10 мг/кг в течение 7 мес. на фоне изотретиноина и гормональных контрацептивов системного действия позволило снизить частоту повышения АЛТ и АСТ (5,3 % против 63,6 % в группе контроля), улучшило переносимость фармакотерапии и предотвратило отказы от лечения (в группе контроля 13,6 %) [418].

● **Рекомендовано** рассмотреть назначение УДХК** пациентам с фоновыми заболеваниями печени, получающим лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, для профилактики ЛПП и усиления гиполипидемического эффекта [419].

Уровень убедительности рекомендаций — В; уровень достоверности доказательств — 2.

Комментарий. В мультицентровом сравнительном исследовании РАКУРС (262 пациента) при профилактическом назначении УДХК** одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не отмечалось повышения сывороточных трансаминаз, наблюдалось усиление гиполипидемического эффекта [419, 420]. Заболевания печени, включая компенсированный ЦП, не являются ограничением для назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [421].

● **Рекомендовано** назначение фолиевой кислоты** пациентам, получающим терапию метотрексатом**, для профилактики нежелательных реакций, в том числе ЛПП [422, 423].

Уровень убедительности рекомендаций — А; уровень достоверности доказательств — 1.

Комментарий. Ряд побочных эффектов, в том числе гепатотоксичность, при терапии метотрексатом** обусловлены дефицитом фолиевой кислоты. По данным метаанализа РКИ, фолиевая кислота** предотвращает повышение уровня сывороточных трансаминаз, вызванных метотрексатом**, с относительным снижением риска на 76,9 % (абсолютным — на 16 %), а также снижает частоту отказа пациентов от приема метотрексата** по любой причине (относительное снижение риска на 60,8 %, абсолютное — на 15,2 %) [423]. Фолиевая кислота назначается в дозе 5 мг/нед. в другой день после приема метотрексата**.

6. Организация оказания медицинской помощи

В действующем Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (с последующими изменениями и дополнениями)

указано, что «лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников... и их защиты от применения таких лекарственных препаратов». Субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в установленном порядке «о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах» (ст. 64. Фармаконадзор) [424].

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается [425]:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядками оказания помощи по профилю «гастроэнтерология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями [426];
- 3) на основе настоящих клинических рекомендаций;
- 4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Амбулаторный этап — для ведения пациентов с легкой степенью тяжести ЛПП, не имеющих факторов риска неблагоприятного прогноза; пациентов с разрешающимися ЛПП, с хроническим ЛПП.

Стационарный этап — для ведения пациентов со средней и тяжелой степенью ЛПП, с ОПН.

Показания для госпитализации

6.1. Показания для экстренной госпитализации

в медицинскую организацию:

— ЛПП средней и тяжелой степени (в том числе случаи, соответствующие закону Хая, с признаками ОПН).

6.2. Показания для плановой госпитализации

в медицинскую организацию:

— необходимость проведения диагностических мероприятий, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, чрескожная биопсия печени под контролем УЗИ или биопсия печени при помощи лапароскопии);

— необходимость проведения дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других причин поражения печени, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, чрескожная биопсия печени под контролем УЗИ или биопсия печени при помощи лапароскопии);

— сочетание ЛПП с другими состояниями, осложняющими его течение, требующими мультидисциплинарного ведения пациента и/или круглосуточного наблюдения.

При плановой госпитализации, показанием к которой является выполнение хирургических диагностических или лечебных мероприятий (например, выполнение чрескожной биопсии печени под контролем ультразвукового исследования или биопсии печени при помощи лапароскопии), госпитализация выполняется в стационар хирургического профиля.

6.3. Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- устойчивое снижение клинико-лабораторных признаков заболевания;
- компенсация развившихся осложнений, если они наблюдались ранее;
- отсутствие тяжелых нежелательных реакций скорректированного курса проводимой терапии;
- возможность перорального приема ЛС и отсутствие необходимости их парентерального применения на регулярной основе.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога или врача-терапевта первичный	Да/нет
2	Выполнена оценка лекарственного анамнеза пациента	Да/нет
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, исследованием уровня общего билирубина, связанного (конъюгированного) билирубина, свободного (неконъюгированного) билирубина, альбумина, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме, определение МНО	Да/нет
4	Выполнено определение лабораторного типа ЛПП с расчетом показателя R	Да/нет
5	Выполнена оценка соответствия критериям ЛПП	Да/нет
6	Выполнена отмена подозреваемого ЛС, фитопродукта, БАД за исключением случаев, когда ЛС жизненно необходимо и ему нет адекватной альтернативы (при наличии показаний, отсутствии противопоказаний).	Да/нет
7	Выполнено лечение ацетилцистеином** (пациентам с ЛПП, вызванным парацетамолом**)	Да/нет
8	Выполнено лечение #левокарнитином (пациентам с ЛПП, вызванным валпроевой кислотой**)	Да/нет
9	Выполнено лечение преднизолоном** (пациентам с лекарственно-индуцированным аутоиммуноподобным гепатитом)	Да/нет
10	Выполнено назначение диспансерного приема (осмотра, консультации) врача-гастроэнтеролога или врача общей практики (семейного врача) или врача-терапевта	Да/нет

Литература / References

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
- Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology.* 2023;77(3):1036–65. DOI: 10.1002/hep.32689
- Chen M., Suzuki A., Borlak J., Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015;63(2):503–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.016
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. Geneva, 2020. URL: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2020/06/CIOMS_DILI_Web_16Jun2020.pdf
- Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury – types and phenotypes. *N Engl J Med.* 2019;381(3):264–73. DOI: 10.1056/NEJMr1816149
- Li M., Wang Y., Lv T.T., Liu J.M., Kong Y.Y., Jia J.D., et al. Mapping the incidence of drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2023;24(5):332–9. DOI: 10.1111/1751-2980.13205

7. Lucena M.I., Sanabria J., García-Cortes M., Stephens C., Andrade R.J. Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(9):862–74. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30006-6
8. Yu S., Li J., He T., Zheng H., Wang S., Sun Y., et al. Age-related differences in drug-induced liver injury: A retrospective single-center study from a large liver disease specialty hospital in China, 2002–2022. *Hepatol Int.* 2024;18(4):1202–13. DOI: 10.1007/s12072-024-10679-1
9. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N., García-Cortes M., Fernández M.C., Romero-Gomez M., et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001–9. DOI: 10.1002/hep.22895
10. Chalasani N., Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2246–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.001
11. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., Pelaez G., achkoria K., García-Ruiz E., et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129(2):512–21. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006
12. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M.; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52(6):2065–76. DOI: 10.1002/hep.23937
13. Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., Wong R.J., Reddy K.R.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):878–98. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259
14. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):85–115. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):85–115. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
15. Daly A.K. Genetics of drug-induced liver injury: Current knowledge and future prospects. *Clin Transl Sci.* 2023;16(1):37–42. DOI: 10.1111/cts.13424
16. Cirulli E.T., Nicoletti P., Abramson K., Andrade R.J., Björnsson E.S., Chalasani N., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) investigators; International DILI consortium (iDILIC). A missense variant in PTPN22 is a risk factor for drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1707–16.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.034
17. Hautekeete M.L., Horsmans Y., Van Waeyenberge C., Demanet C., Henrion J., Verbist L., et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate – induced hepatitis. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1181–6. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70404-x
18. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J., Wu J.C., Lai S.L., Yang S.Y., et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 2002;35(4):883–9. DOI: 10.1053/jhep.2002.32102
19. Nicoletti P., Devabhavi H., Goel A., Venkatesan R., Eapen C.E., Grove J.I., et al. Genetic risk factors in drug-induced liver injury due to isoniazid-containing antituberculosis drug regimens. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):1125–35. DOI: 10.1002/cpt.2100
20. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Investigators. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2017;66(4):1275–85. DOI: 10.1002/hep.29283
21. Andrade R.J., López-Ortega S., López-Vega M.C., Robles M., Cueto I., Lucena M.I. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: A 2008 update. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2008;1(2):261–76. DOI: 10.1586/17512433.1.2.261
22. Dakhoul L., Ghabril M., Gu J., Navarro V., Chalasani N., Serrano J.; United States Drug Induced Liver Injury Network. Heavy consumption of alcohol is not associated with worse outcomes in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury compared to non-drinkers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(5):722–9.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.036
23. Van Roey G., Goos W., Claessens C., Hoorens A., Verlinden W., Schouten J. Acute grade IV toxic hepatitis due to the e-cigarette. *Acta Gastroenterol Belg.* 2024;87(1):44–7. DOI: 10.51821/87.1.11378
24. Liu A., Walter M., Wright P., Bartosik A., Dolciemi D., Elbasir A., et al. Prediction and mechanistic analysis of drug-induced liver injury (DILI) based on chemical structure. *Biol Direct.* 2021;16(1):6. DOI: 10.1186/s13062-020-00285-0
25. Zhang H., Ding L., Zou Y., Hu S.Q., Huang H.G., Kong W.B., et al. Predicting drug-induced liver injury in human with Naïve Bayes classifier approach. *J Comput Aided Mol Des.* 2016;30(10):889–98. DOI: 10.1007/s10822-016-9972-6
26. Pessayre D., Fromenty B., Berson A., Robin M.A., Lettéron P., Moreau R., et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev.* 2012;44(1):34–87. DOI: 10.3109/03602532.2011.604086
27. Albrecht W., Kappenberg F., Brecklinghaus T., Stoeber R., Marchan R., Zhang M., et al. Prediction of human drug-induced liver injury (DILI) in relation to oral doses and blood concentrations. *Arch Toxicol.* 2019;93(6):1609–37. DOI: 10.1007/s00204-019-02492-9
28. Sandhu N., Navarro V. Drug-induced liver injury in GI practice. *Hepatol Commun.* 2020;4(5):631–45. DOI: 10.1002/hep4.1503
29. Lin J., Li M., Mak W., Shi Y., Zhu X., Tang Z., et al. Applications of in silico models to predict drug-induced liver injury. *Toxics.* 2022;10(12):788. DOI: 10.3390/toxics10120788
30. Lee K.S., Oh S.J., Kim H.M., Lee K.H., Kim S.K. Assessment of reactive metabolites in drug-induced liver injury. *Arch Pharm Res.* 2011;34(11):1879–86. DOI: 10.1007/s12272-011-1108-x
31. Onfiani G., Nascimbeni F., Carubbi F. A case of statin-induced liver injury with positive rechallenge with a second statin. Is there a class effect? *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;32(6):1151–5. DOI: 10.1515/jbcpp-2021-0013
32. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M., Garcia Rodriguez 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
33. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1419–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
34. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):145–55. DOI: 10.1055/s-2002-30105
35. Low E.X.S., Zheng Q., Chan E., Lim S.G. Drug induced liver injury: East versus West – a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(2):142–54. DOI: 10.3350/cmh.2019.1003
36. Meier Y., Cavallaro M., Roos M., Pauli-Magnus C., Folkers G., Meier P.J., et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(2):135–43. DOI: 10.1007/s00228-004-0888-z
37. Idilman R., Bektas M., Cinar K., Toruner M., Cerit E.T., Doganay B., et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: A single-center experience.

- J Clin Gastroenterol.* 2010;44(6):e128–32. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c5e9cc
38. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med.* 2016;28:9–16. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.12.017
 39. Byeon J.H., Kil J.H., Ahn Y.C., Son C.G. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol.* 2019;233:190–6. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.006
 40. Wang J., Ma Z., Niu M., Zhu Y., Liang Q., Zhao Y., et al. Evidence chain-based causality identification in herb-induced liver injury: Exemplification of a well-known liver-restorative herb *Polygonum multiflorum*. *Front Med.* 2015;9(4):457–67. DOI: 10.1007/s11684-015-0417-8
 41. Byeon J.H., Kil J.H., Ahn Y.C., Son C.G. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol.* 2019;233:190–6. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.006
 42. Раїхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Барановский А.Ю. Лекарственные поражения печени: клинические рекомендации для врачей. СПб., 2017. [Raikhelson K.L., Palgova L.K., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Baranovsky A.Yu. Drug-induced liver injury: Clinical guidelines for physicians. St. Petersburg, 2017. (In Russ.)].
 43. Brennan P.N., Cartlidge P., Manship T., Dillon J.F. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury (DILI). *Frontline Gastroenterol.* 2021;13(4):332–6. DOI: 10.1136/flgastro-2021-101886
 44. Дранкина О.М., Маев И.В., Ахмедов В.А., Воложанина Л.Г., Долгушина А.И., Игумнова О.А. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;12:5–48. [Drapkina O.M., Maev I.V., Akhmedov V.A., Vologzhanina L.G., Dolgushina A.I., Igumnova O.A., et al. Clinical guidelines. Drug-induced liver injury (DILI) in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;12:5–48. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-5-48
 45. Mao Y., Ma S., Liu X., Liu X., Su M., Li D., et al.; Technology Committee on DILI Prevention, Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group on Drug-Induced Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: An update. *Hepatol Int.* 2024;18(2):384–419. DOI: 10.1007/s12072-023-10633-7
 46. Kleiner D.E. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2009;29(4):364–72. DOI: 10.1055/s-0029-1240005
 47. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59(2):661–70. DOI: 10.1002/hep.26709
 48. Zhang X., Ouyang J., Thung S.N. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):547–64. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.004
 49. Bonkovsky H.L., Kleiner D.E., Gu J., Odin J.A., Russo M.W., Navarro V.M., et al.; U.S. Drug Induced Liver Injury Network Investigators. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017;65(4):1267–77. DOI: 10.1002/hep.28967
 50. Rabinowich L., Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: An uncommon culprit of a common disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015:168905. DOI: 10.1155/2015/168905
 51. Goodman Z.D. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2002;6(2):381–97. DOI: 10.1016/s1089-3261(02)00011-9
 52. Lu H.C., González I.A., Byrnes K. Ground-glass hepatocellular inclusions are associated with polypharmacy. *Ann Diagn Pathol.* 2021;52:151740. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151740
 53. Bessone F., Dirchwolf M., Rodil M.A., Razori M.V., Roma M.G. Review article: Drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease – a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(9):892–913. DOI: 10.1111/apt.14952
 54. Kleiner D.E. Liver histology in the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2014;4(1):12–6. DOI: 10.1002/cld.371
 55. Björnsson E., Kalaitzakis E., Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(12):1411–21. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03330.x
 56. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H., et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806–15. DOI: 10.1038/clpt.2011.58
 57. Fontana R.J., Seeff L.B., Andrade R.J., Björnsson E., Day C.P., Serrano J., et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010;52(2):730–42. DOI: 10.1002/hep.23696
 58. Andrade R.J., Aithal G.P., de Boer Y.S., Liberal R., Gerbes A., Regev A., et al.; IAHG and EASL DILI Consortium. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. *J Hepatol.* 2023;79(3):853–66. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.033
 59. García-Cortés M., Ortega-Alonso A., Matilla-Cabello G., Medina-Cáliz I., Castiella A., Conde I., et al. Clinical presentation, causative drugs and outcome of patients with autoimmune features in two prospective DILI registries. *Liver Int.* 2023;43(8):1749–60. DOI: 10.1111/liv.15623
 60. Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S., Kamath P.S., Takahashi N., Sanderson S., et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. *Hepatology.* 2010;51(6):2040–8. DOI: 10.1002/hep.23588
 61. De Boer Y.S., Kosinski A.S., Urban T.J., Zhao Z., Long N., Chalasani N., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(1):103–2.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.043
 62. Licata A., Maida M., Cabibi D., Butera G., Macaluso F.S., Alessi N., et al. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: A retrospective cohort study. *Dig Liver Dis.* 2014;46(12):1116–20. DOI: 10.1016/j.dld.2014.08.040
 63. Perdices E.V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J.M., et al. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(4):246–54.
 64. Björnsson E.S., Medina-Caliz I., Andrade R.J., Lucena M.I. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. *Hepatol Commun.* 2022;6(8):1895–909. DOI: 10.1002/hep4.1959
 65. Codoni G., Kirchner T., Engel B., Villamil A.M., Efe C., Stattermayer A.F., et al. Histological and serological features of acute liver injury after SARS-CoV-2 vaccination. *JHEP Rep.* 2023;5(1):100605. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100605
 66. Xu Z., Qi G., Liu X., Li Z., Zhang A., Ma J., et al. Hepatotoxicity in immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from 2014–2021. *PLoS One.* 2023;18(3):e0281983. DOI: 10.1371/journal.pone.0281983
 67. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D., et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the international AIH pathology group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European society of pathology: results of a workshop on AIH histology

- hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European society of pathology. *Liver Int.* 2022;42(5):1058–69. DOI: 10.1111/liv.15217
68. García-Cortés M., Pinazo-Bandera J.M., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2024;23(1):e0172. DOI: 10.1097/CLD.0000000000000172
 69. Calle A.M., Aguirre N., Ardila J.C., Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J.* 2023;16(3):100673. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100673
 70. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., Liss Y., Chu C.Y., Creamer D., et al.; RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071–80. DOI: 10.1111/bjd.12501
 71. De A., Rajagopalan M., Sarda A., Das S., Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian J Dermatol.* 2018;63(1):30–40. DOI: 10.4103/ij.d.582_17
 72. Choudhary S., McLeod M., Torchia D., Romanelli P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(6):31–7.
 73. Alphonse B., Komanya F., Magitta N.F., Deodatus S., Sindato E. Amoxicillin-induced DRESS syndrome without eosinophilia. *Clin Case Rep.* 2024;12(8):e9333. DOI: 10.1002/ccr3.9333
 74. Chen Y.C., Chang C.Y., Cho Y.T., Chiu H.C., Chu C.Y. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(3):459–65. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.08.009
 75. Takinami M., Ono A., Kawabata T., Mamesaya N., Kobayashi H., Omori S., et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. *Invest New Drugs.* 2021;39(6):1716–23. DOI: 10.1007/s10637-021-01136-z
 76. Tew A., Khoja L., Pallan L., Steven N. Management of immune-related hepatitis in patients being treated with checkpoint inhibitors for metastatic melanoma, a review and case series. *J Oncol Pharm Pract.* 2023;29(5):1163–71. DOI: 10.1177/10781552221103548
 77. Onoyama T., Takeda Y., Yamashita T., Hamamoto W., Sakamoto Y., Koda H., et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(3):353–65. DOI: 10.3748/wjg.v26.i3.353
 78. Sundaram V., Björnsson E.S. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun.* 2017;1(8):726–35. DOI: 10.1002/hep4.1088
 79. Gudnason H.O., Björnsson H.K., Gardarsdóttir M., Thorisson H.M., Olafsson S., Bergmann O.M., et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury. *Dig Liver Dis.* 2015;47(6):502–7. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.002
 80. Björnsson E.S., Devarbhavi H.C. Drug-induced cholestatic liver diseases. *Hepatology.* 2025;82(4):996–1015. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001052
 81. Bessone F., Hernández N., Tanno M., Roma M.G. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: From pathogenesis to diagnosis and therapeutics. *Semin Liver Dis.* 2021;41(3):331–48. DOI: 10.1055/s-0041-1729972
 82. Visentin M., Lenggenhager D., Gai Z., Kullak-Ublick G.A. Drug-induced bile duct injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1498–506. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.08.033
 83. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
 84. Stevenson H.L., Prats M.M., Sasatomi E. Chemotherapy-induced Sinusoidal Injury (CSI) score: A novel histologic assessment of chemotherapy-related hepatic sinusoidal injury in patients with colorectal liver metastasis. *BMC Cancer.* 2017;17(1):35. DOI: 10.1186/s12885-016-2998-2
 85. Overman M.J., Maru D.M., Charnsangavej C., Loyner E.M., Wang H., Pathak P., et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2549–55. DOI: 10.1186/s12885-016-2998-2
 86. Morioka D., Izumisawa Y., Yamaguchi K., Sato K., Komiyama S., Nakagawa K., et al. Surgical intervention for portal hypertension caused by oxaliplatin-based chemotherapy: A case report and a review of literature regarding radiological and/or surgical interventions for oxaliplatin-associated portal hypertension. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(5):799–805. DOI: 10.1007/s12328-020-01157-w
 87. Lee W.M. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):575–86. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.001
 88. Tujios S., Stravitz R.T., Lee W.M. Management of acute liver failure: Update 2022. *Semin Liver Dis.* 2022;42(3):362–78. DOI: 10.1055/s-0042-1755274
 89. Burt A.D., Ferrell L.D., Hübscher S.G., Portmann B.C. MacSween's pathology of the liver. 6th ed. Churchill Livingstone, 2012:645–760.
 90. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.I., Bakulin I.G., et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(2):29–54. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
 91. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: A therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(4):349–56. DOI: 10.4065/mcp.2009.0365
 92. Bessone F., Hernandez N., Tagle M., Arrese M., Parana R., Méndez-Sánchez N., et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. *Ann Hepatol.* 2021;24:100321. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100321
 93. Ghabril M., Vuppalanchi R., Chalasani N. Drug-induced liver injury in patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 2025;45(3):e70019. DOI: 10.1111/liv.70019
 94. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J., et al.; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1340–52.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006
 95. Stephens C., Robles-Diaz M., Medina-Caliz I., Garcia-Cortes M., Ortega-Alonso A., Sanabria-Cabrera J., et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J Hepatol.* 2021;75(1):86–97. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.029
 96. Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Davern T., Serrano J., et al.; DILIN Study Group. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: Rationale, design and conduct. *Drug Saf.* 2009;32(1):55–68. DOI: 10.2165/00002018-200932010-00005
 97. De La Guerra R., Daniel T., Adewuyi O., Babich M. Drug-induced liver injury (DILI): A practical review. *Pract Gastroenterol.* 2024;17(16):25. URL: <https://practicalgastro.com/wp-content/uploads/2025/01/Babich-December-2024.pdf>
 98. Crabb D.W., Bataller R., Chalasani N.P., Kamath P.S., Lucey M., Mathurin P., et al.; NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortium. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortium. *Gastroenterology.* 2016;150(4):785–90. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.042
 99. Ивашкин В.Т., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Дева Т.А., Дранкина О.М., Еремина Е.Ю. и др. Алко-

- гольная болезнь печени: клинические рекомендации. М.; 2024. [Ivashkin V.T., Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Deeva T.A., Drapkina O.M., Eremina E.Yu., et al. Alcoholic liver disease: Clinical recommendations. Moscow; 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/711_2
100. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Investigators. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66(4):1275–85. DOI: 10.1002/hep.29283
 101. Martinez-Cabriales S.A., Shear N.H., Gonzalez-Moreno E.I. Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome. *World J Clin Cases*. 2019;7(6):705–16. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i6.705
 102. Kroshinsky D., Cardones A.R.G., Blumenthal K.G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *N Engl J Med*. 2024;391(23):2242–54. DOI: 10.1056/NEJMra2204547
 103. Kano Y., Ishida T., Hirahara K., Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):743–59. DOI: 10.1016/j.mcna.2010.03.004
 104. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(2):142–60. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06878.x
 105. Fu S., Wu D., Jiang W., Li J., Long J., Jia C., et al. Molecular biomarkers in drug-induced liver injury: Challenges and future perspectives. *Front Pharmacol*. 2020;10:1667. DOI: 10.3389/fphar.2019.01667
 106. Clarke J.I., Dear J.W., Antoine D.J. Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety – false dawn or new horizon? *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(5):625–34. DOI: 10.1517/14740338.2016.1160057
 107. Senior J.R. Can rechallenge be done safely after mild or moderate drug-induced liver injury? *Hepatology*. 2016;63(3):691–3. DOI: 10.1002/hep.28353
 108. Tajima S., Yamamoto N., Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2019;170:113664. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113664
 109. Gazzin S., Masutti F., Vitek L., Tiribelli C. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. *Liver Int*. 2017;37(8):1094–102. DOI: 10.1111/liv.13351
 110. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part I: A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323–30. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6
 111. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990;11(2):272–6. DOI: 10.1016/0168-8278(90)90124-a
 112. Benichou C., Danan G., Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part II: An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331–6. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90102-7
 113. Agarwal V.K., McHutchison J.G., Hoofnagle J.H.; Drug-Induced Liver Injury Network. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):463–70. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.02.008
 114. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н. и др. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(6):100–19. [Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Raikhelson K.L., Ivashkin K.V., Batskikh S.N., Aleksandrova E.N., et al. Diagnosis and treatment of patients with autoimmune hepatitis (Experts' agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(6):100–19. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119
 115. Tan E.M., Feltkamp T.E., Smolen J.S., Butcher B., Dawkins R., Fritzler M.J., et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601–11. DOI: 10.1002/art.1780400909
 116. Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J., et al. Clinical relevance of HEP-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879–89. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214436
 117. Mittal V., Muralee S., Tampi R.R. Valproic acid-induced hyperammonemia in the elderly: A review of the literature. *Case Rep Med*. 2009;2009:802121. DOI: 10.1155/2009/802121
 118. Shakerdi L., Ryan A. Drug-induced hyperammonaemia. *J Clin Pathol*. 2023;76(8):501–9. DOI: 10.1136/jcp-2022-208644
 119. Ahmad J., Reddy K.R., Tillmann H.L., Hayashi P.H., Chalasani N., Fontana R.J., et al. Importance of hepatitis C virus RNA testing in patients with suspected drug-induced liver injury. *Dig Dis Sci*. 2019;64(9):2645–52. DOI: 10.1007/s10620-019-05591-w
 120. Grewal P., Ahmad J. Beware of HCV and HEV in patients with suspected drug-induced liver injury. *Curr Hepatol Rep*. 2018;17(3):270–5. DOI: 10.1007/s11901-018-0410-1
 121. Fontana R.J., Engle R.E., Hayashi P.H., Gu J., Kleiner D.E., Nguyen H., et al. Incidence of hepatitis E infection in American patients with suspected drug-induced liver injury is low and declining: The DILIN prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(9):1462–70. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001869
 122. Davern T.J., Chalasani N., Fontana R.J., Hayashi P.H., Protiva P., Kleiner D.E., et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1665–72. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.051
 123. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol*. 2025;82(4):690–728. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.007
 124. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022;77(2):479–502. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.033
 125. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
 126. Hu S., Zhao F., Wang Q., Chen W.X. The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(11):1533–42. DOI: 10.1515/cclm-2013-0926
 127. Balcerac A., Bihan K., Lebrun-Vignes B., Thabut D., Salem J.E., Weiss N. Drug-associated hyperammonaemia: A Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):55. DOI: 10.1186/s13613-022-01026-4
 128. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Бугаев А.О., Жаркова М.С. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипергаммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):85–100. [Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., et al. Diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, and sarcopenia (Experts' agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*.

- 2024;34(1):85–100. (In Russ.]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100
129. Vakrinou A., Murphy E., Sisodiya S.M., Vivekananda U., Balestrini S. Risk factors and outcome of hyperammonaemia in people with epilepsy. *J Neurol.* 2022;269(12):6395–405. DOI: 10.1007/s00415-022-11304-7
 130. Meier C., Burns K., Manolikos C., Fatovich D., Bell D.A. Hyperammonaemia: Review of the pathophysiology, aetiology and investigation. *Pathology.* 2024;56(6):763–72. DOI: 10.1016/j.pathol.2024.06.002
 131. Aitkenhead H. UK National audit of the measurement of ammonia. *Ann Clin Biochem.* 2023;60(2):117–25. DOI: 10.1177/00045632231152085
 132. National Metabolic Biochemistry Network. Guidelines for the investigation of hyperammonaemia. 2023. URL: <https://metbio.net/wp-content/uploads/MetBio-Guideline-PERE918546-10-12-2018.pdf>
 133. Ahmad J., Rossi S., Rodgers S.K., Ghabril M., Fontana R.J., Stolz A., et al. Sclerosing cholangitis-like changes on magnetic resonance cholangiography in patients with drug induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(4):789–90. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.035
 134. Grewal P., Ahmad J. Bile duct injury due to drug induced liver injury. *Curr Hepatol Rep.* 2019;18(3):269–73. DOI: 10.1007/s11901-019-00474-0
 135. De Castro V.L., Moura E.G., Chaves D.M., Bernardo W.M., Matuguma S.E., Artifon E.L. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis: A systematic review. *Endosc Ultrasound.* 2016;5(2):118–28. DOI: 10.4103/2303-9027.180476
 136. Ahmed T., Ahmad J. Recent advances in the diagnosis of drug-induced liver injury. *World J Hepatol.* 2024;16(2):186–92. DOI: 10.4254/wjh.v16.i2.186
 137. Larrey D., Meunier L., Valla D., Hillaire S., Hernandez-Gea V., Dutheil D., et al. Drug induced liver injury and vascular liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(4):471–9. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.03.020
 138. Del Carmen Manzano-Robledo M., Barranco-Fragoso B., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: what is new? *Ann Hepatol.* 2015;14(1):20–7.
 139. Park S.H., Choe J.Y., Kim S.K. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):588–92. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.024
 140. Berends M.A., Snoek J., de Jong E.M., Van Krieken J.H., de Knecht R.J., van Oijen M.G., et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int.* 2007;27(5):639–45. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01489.x
 141. Crespo G., Fernández-Varo G., Mariño Z., Casals G., Miquel R., Martínez S.M., et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: A prospective study. *J Hepatol.* 2012;57(2):281–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.016
 142. Atallah E., Grove J.I., Crooks C., Burden-Teh E., Abhishek A., Moreea S., et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol.* 2023;78(5):989–97. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.034
 143. Özkan S.G., Pata C., Şekuri A., Çınar Y., Özkan H.A. Transient elastography of liver: Could it be a guide for diagnosis and management strategy in hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome)? *Transfus Apher Sci.* 2022;61(1):103370. DOI: 10.1016/j.transci.2022.103370
 144. Ahmad J., Barnhart H.X., Bonacini M., Ghabril M., Hayashi P.H., Odin J.A., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network. Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2022;76(5):1070–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.043
 145. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950–66. DOI: 10.1038/ajg.2014.131
 146. Kleiner D.E. Role of liver biopsy in the management of idiosyncratic DILI. *Liver Int.* 2025;45(3):e16097. DOI: 10.1111/liv.16097
 147. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):14. DOI: 10.3390/ijms17010014
 148. García-Cortés M., Stephens C., Lucena M.I., Fernández-Castañer A., Andrade R.J. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2011;55(3):683–91. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.007
 149. Teschke R., Wolff A., Frenzel C., Schwarzenboeck A., Schulze J., Eickhoff A. Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. *World J Hepatol.* 2014;6(1):17–32. DOI: 10.4254/wjh.v6.i1.17
 150. Teschke R., Eickhoff A., Schulze J. Drug- and herb-induced liver injury in clinical and translational hepatology: Causality assessment methods, quo vadis? *J Clin Transl Hepatol.* 2013;1(1):59–74. DOI: 10.14218/JCTH.2013.D002X
 151. Hayashi P.H., Lucena M.I., Fontana R.J., Björnsson E.S., Aithal G.P., Barnhart H., et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology.* 2022;76(1):18–31. DOI: 10.1002/hep.32327
 152. Zhao X., Wang Y., Lai R., Wang X., Yu Y., Li M., et al. Validation of the revised electronic version of RUCAM for diagnosis of DILI in Chinese patients. *Hepatol Commun.* 2024;8(4):e0235. DOI: 10.1097/HJC9.0000000000000235
 153. Hayashi P.H., Fontana R.J. Clinical features, diagnosis and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):134–44. DOI: 10.1055/s-0034-1375955
 154. Lucena M., Camargo R., Andrade R.J., Perez-Sanchez C.J., De LaCuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology.* 2001;33(1):123–30. DOI: 10.1053/jhep.2001.20645
 155. Takikawa H., Takamori Y., Kumagi T., Onji M., Watanabe M., Shibuya A., et al. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the international consensus meeting. *Hepatol Res.* 2003;27(3):192–5. DOI: 10.1016/s1386-6346(03)00232-8
 156. Teschke R., Danan G. Worldwide use of RUCAM for causality assessment in 81,856 idiosyncratic DILI and 14,029 HILI cases published 1993 – mid 2020: A comprehensive analysis. *Medicines (Basel).* 2020;7(10):62. DOI: 10.3390/medicines7100062
 157. Teschke R., Frenzel C., Schulze J., Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: Challenges and pitfalls of causality assessment methods. *World J Gastroenterol.* 2013;19(19):2864–82. DOI: 10.3748/wjg.v19.i19.2864
 158. Fontana R.J., Avigan M.I., Janssen H.L.A., Regev A., Mishra P., Gaggar A., et al. Liver safety assessment in clinical trials of new agents for chronic hepatitis B. *J Viral Hep.* 2020;27(2):96–109. DOI: 10.1111/jvh.13223
 159. Regev A., Seeff L.B., Merz M., Ormarsdottir S., Aithal G.P., Gallivan J., et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. *Drug Saf.* 2014;37(Suppl. 1):S47–56. DOI: 10.1007/s40264-014-0185-4
 160. Rochon J., Protiva P., Seeff L.B., Fontana R.J., Liang-punsakul S., Watkins P.B., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Reliability of the Roussel Uclaf causality assessment method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2008;48(4):1175–83. DOI: 10.1002/hep.22442
 161. Thakkar S., Li T., Liu Z., Wu L., Roberts R., Tong W. Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST): Binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity. *Drug Discov Today.* 2020;25(1):201–8. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.09.022
 162. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and prac-

- tical management. *Eur J Intern Med.* 2022;97:26–31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035
163. Tillmann H.L., Suzuki A., Barnhart H.X., Serrano J., Rockett D.C. Tools for causality assessment in drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(3):183–90. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000526
 164. Hayashi P.H., Barnhart H.X., Fontana R.J., Chalasani N., Davern T.J., Talwalkar J.A., et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the drug-induced liver injury network (DILIN). *Liver Int.* 2015;35(5):1623–32. DOI: 10.1111/liv.12540
 165. Zeng G., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review and meta-analysis: Comparing hepatocellular and cholestatic patterns of drug-induced liver injury. *ILIVER.* 2023;2(2):122–9. DOI: 10.1016/j.iliver.2023.05.002
 166. Fontana R.J., Hayashi P.H., Gu J., Reddy K.R., Barnhart H., Watkins P.B., et al.; DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology.* 2014;147(1):96–108.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.045
 167. Ghabril M., Gu J., Yoder L., Corbito L., Ringel A., Beyer C.D., et al. Development and validation of a model consisting of comorbidity burden to calculate risk of death within 6 months for patients with suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1245–52.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.006
 168. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., Davern T., Serrano J., et al.; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011
 169. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005;42(2):481–9. DOI: 10.1002/hep.20800
 170. Zimmerman H.J. Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978:351–5.
 171. Jiménez M., Rodrigo L., Romero-Gomez M., Navarro J.M., Planas R., Costa J., et al.; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129(2):512–21. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006
 172. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A., Goldberg D.S., Lewis J.D., Carbonari D.M., et al. Risk of acute liver failure in patients with drug-induced liver injury: Evaluation of Hy's law and a new prognostic model. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(13):2360–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.020
 173. Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N., Stephens C., Medina-Cáliz I., González-Jiménez A., et al.; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2014;147(1):109–18.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050
 174. Wang Y., Zou C.L., Zhang J., Qiu L.X., Huang Y.F., Zhao X.Y., et al. Development and validation of a novel model to predict liver-related mortality in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2023;22(6):584–93. DOI: 10.1016/j.hbpd.2023.06.002
 175. Xiong X., Xu Q., Wang B. A retrospective study to evaluate Hy's law, DrILTox ALF score, Robles-Diaz model, and a new logistic regression model for predicting acute liver failure in Chinese patients with drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Saf.* 2024;23(2):207–11. DOI: 10.1080/14740338.2023.2195624
 176. Han L., Huang A., Chen J., Teng G., Sun Y., Chang B., et al. Clinical characteristics and prognosis of non-APAP drug-induced acute liver failure: A large multicenter cohort study. *Hepatol Int.* 2024;18(1):225–37. DOI: 10.1007/s12072-023-10541-w
 177. Ghabril M., Gu J., Yoder L., Corbito L., Ringel A., Beyer C.D., et al. Development and validation of a model consisting of comorbidity burden to calculate risk of death within 6 months for patients with suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1245–52.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.006
 178. Wang Y., Zou C., Wee A., Liu J., Ma Z., Guo T., et al. Comparison of the prognostic models for mortality in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatol Int.* 2023;17(2):488–98. DOI: 10.1007/s12072-022-10405-9
 179. McPhail M.J., Farne H., Senvar N., Wendon J.A., Bernal W. Ability of King's College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(4):516–25.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.007
 180. Devarbhavi H., Patil M., Reddy V.V., Singh R., Joseph T., Ganga D. Drug-induced acute liver failure in children and adults: Results of a single-centre study of 128 patients. *Liver Int.* 2018;38(7):1322–9. DOI: 10.1111/liv.13662
 181. Church R.J., Kullak-Ublick G.A., Aubrecht J., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Fontana R.J., et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology.* 2019;69(2):760–73. DOI: 10.1002/hep.29802
 182. Koch D.G., Tillman H., Durkalski V., Lee W.M., Reuben A. Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1199–206.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.046
 183. Stravitz R.T., Lee W.M. Acute liver failure. *Lancet.* 2019;394(10201):869–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X
 184. O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97(2):439–45. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90081-4
 185. Panackel C., Raja K., Fawas M., Jacob M. Prognostic models in acute liver failure-historic evolution and newer updates “prognostic models in acute liver failure”. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2024;73:101957. DOI: 10.1016/j.bpg.2024.101957
 186. McPhail M.J., Wendon J.A., Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol.* 2010;53(3):492–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.023
 187. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G., et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(2):29–54. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
 188. M'Kada H., Perazzo H., Munteanu M., Ngo Y., Ramanaujam N., Fautrel B., et al.; Drug Induced Liver Injury Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Group; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Real time identification of drug-induced liver injury (DILI) through daily screening of ALT results: A prospective pilot cohort study. *PLoS ONE.* 2012;7(8):e42418. DOI: 10.1371/journal.pone.0042418
 189. Lewis J.H. 'Hy's law,' the 'Rезulin Rule,' and other predictors of severe drug-induced hepatotoxicity: Putting risk-benefit into perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(4):221–9. DOI: 10.1002/pds.1209
 190. Dara L., Liu Z.X., Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int.* 2016;36(2):158–65. DOI: 10.1111/liv.12988

191. Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000;342(17):1266–71. DOI: 10.1056/nejm20004273421707
192. Lewis J.H. The adaptive response (drug tolerance) helps to prevent drug-induced liver injury. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012;8(5):333–336.
193. Singhal R., Harrill A.H., Menguy-Vacheron F., Jayyosi Z., Benzerdjeb H., Watkins P.B. Benign elevations in serum aminotransferases and biomarkers of hepatotoxicity in healthy volunteers treated with cholestyramine. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:42. DOI: 10.1186/2050-6511-15-42
194. FDA. Clinical white paper. 2000. URL: <http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf>
195. Arora N., Goldhaber S.Z. Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation.* 2006;113(15):e698–702. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100
196. Lewis J.H., Khaldoyanidi S.K., Britten C.D., Wei A.H., Subklewe M. Clinical significance of transient asymptomatic elevations in aminotransferase (TAEAT) in oncology. *Am J Clin Oncol.* 2022;45(8):352–65. DOI: 10.1097/COC.0000000000000932
197. FDA. Guidance for industry: Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009. URL: <https://www.fda.gov/media/116737/download>
198. Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гепатотоксичность. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли.* 2024;14(3s2):83–96. [Tkachenko P.E., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Hepatotoxicity. RUSSCO practical recommendations, Part 2. *Malignant Tumors.* 2024;14(3s2):83–96. (In Russ.).] DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-05
199. Viganò M., La Milia M., Grassini M.V., Pugliese N., De Giorgio M., Fagioli S. Hepatotoxicity of small molecule protein kinase inhibitors for cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(6):1766. DOI: 10.3390/cancers15061766
200. Минздрав РФ. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
201. Минздрав РФ. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>
202. Cunningham M., Gupta R., Butler M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: Pathogenesis and management. *Hepatology.* 2024;79(1):198–212. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000045
203. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology.* 2020;72(1):315–29. DOI: 10.1002/hep.31227
204. Huffman B.M., Kottschade L.A., Kamath P.S., Markovic S.N. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: Natural progression and management. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(8):760–5. DOI: 10.1097/COC.0000000000000374
205. Riveiro-Barciela M., Barreira-Díaz A., Callejo-Pérez A., Muñoz-Couselo E., Díaz-Mejía N., Díaz-González Á., et al. Retreatment with immune checkpoint inhibitors after a severe immune-related hepatitis: Results from a prospective multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(3):732–40. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.03.050
206. Licata A., Minissale M.G., Stankevičiūtė S., Sanabria-Cabrera J., Lucena M.I., Andrade R.J., et al. N-acetylcysteine for preventing acetaminophen-induced liver injury: A comprehensive review. *Front Pharmacol.* 2022;13:828565. DOI: 10.3389/fphar.2022.828565
207. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: A systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(4):517–36. DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756
208. Woodhead J.L., Howell B.A., Yang Y., Harrill A.H., Clewell H.J. 3rd, Andersen M.E., et al. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;342(2):529–40. DOI: 10.1124/jpet.112.192930
209. Chen Y., Johansson E., Yang Y., Miller M.L., Shen D., Orlicky D.J., et al. Oral N-acetylcysteine rescues lethality of hepatocyte-specific Gclc-knockout mice, providing a model for hepatic cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(6):1085–94. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.028
210. González R., Ferrín G., Hidalgo A.B., Ranchal I., López-Cillero P., Santos-González M., et al. N-acetylcysteine, coenzyme Q10 and superoxide dismutase mimetic prevent mitochondrial cell dysfunction and cell death induced by d-galactosamine in primary culture of human hepatocytes. *Chem Biol Interact.* 2009;181(1):95–106. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.06.003
211. Jin X., Wang L., Wu H.S., Zhang L., Wang C.Y., Tian Y., et al. N-acetylcysteine inhibits activation of toll-like receptor 2 and 4 gene expression in the liver and lung after partial hepatic ischemia-reperfusion injury in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6(3):284–9.
212. Popescu M., Bratu A., Agapie M., Borjog T., Jafal M., Sima R.M., et al. The use and potential benefits of N-acetylcysteine in non-acetaminophen acute liver failure: An etiology-based review. *Biomedicines.* 2024;12(3):676. DOI: 10.3390/biomedicines12030676
213. Chiew A.L., Reith D., Pomerleau A., Wong A., Isoardi K.Z., Soderstrom J., Buckley N.A. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2020;212(4):175–83. DOI: 10.5694/mja2.50428
214. Green J.L., Heard K.J., Reynolds K.M., Albert D. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: A systematic review and meta-analysis. *West J Emerg Med.* 2013;14(3):218–26. DOI: 10.5811/westjem.2012.4.6885
215. Avigan M.I. DILI and drug development: A regulatory perspective. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):215–26. DOI: 10.1055/s-0034-1375961
216. Hendrickson R.G. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(8):686–91. DOI: 10.1080/15563650.2019.1579914
217. Virmani M.A., Cirulli M. The role of l-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2717. DOI: 10.3390/ijms23052717
218. Perrott J., Murphy N.G., Zed P.J. L-carnitine for acute valproic acid overdose: A systematic review of published cases. *Ann Pharmacother.* 2010;44(7–8):1287–93. DOI: 10.1345/aph.1P135
219. Meijer R., Vivekananda U., Balestrini S., Walker M., Lachmann R., Haeberle J., et al. Ammonia: What adult neurologists need to know. *Pract Neurol.* 2020;practneurol-2020-002654. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002654
220. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(2):206–10. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32805e879a
221. Bohan T.P., Helton E., McDonald I., König S., Gazitt S., Sugimoto T., et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology.* 2001;56(10):1405–9. DOI: 10.1212/wnl.56.10.1405
222. Schulte R., Hinson A., Huynh V., Breese E.H., Pierro J., Rotz S., et al. Levocarnitine for pegaspargase-induced hepatotoxicity in older children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med.* 2021;10(21):7551–60. DOI: 10.1002/cam4.4281
223. Blackman A., Boutin A., Shimanovsky A., Baker W.J., Forcello N. Levocarnitine and vitamin B complex for the treatment of pegaspargase-induced hepatotoxicity: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(5):393–7. DOI: 10.1177/1078155217710714
224. 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. *Semin Liver Dis.* 2024;44(1):1–22. DOI: 10.1055/s-0044-1779520
225. 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. *J Clin Transl Hepatol*. 2025;13(2):162–8. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00325
226. Devarbhai H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shashtry S.M., et al.; Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int*. 2021;15(2):258–82. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3
 227. Robles-Díaz M., Nezic L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S. Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol*. 2021;12:744488. DOI: 10.3389/fphar.2021.744488
 228. Wree A., Dechêne A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion*. 2011;84(1):54–9. DOI: 10.1159/000322298
 229. Stepanov Y., Yagmur V., Melanich S., Popok D. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of COVID-19 infection and drug-induced liver damage. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2021;55(1):14–20. DOI: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229431
 230. Lang S.M., Ortmann J., Rostig S., Schiffl H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *Int J Mycobacteriol*. 2019;8(1):89–92. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_159_18
 231. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Гепатотоксичность у пациентов ревматологического профиля: особенности течения, возможности коррекции. *Крымский терапевтический журнал*. 2015;1:58–64. [Maksimova E.V., Klyaritskaya I.L. Hepatotoxicity in patients with rheumatological profile: Features of the course, possibilities of correction. *Crimean Therapeutic Journal*. 2015;1:58–64 (In Russ.)].
 232. Singh C., Bishop P., Willson R. Extreme hyperbilirubinemia associated with the use of anabolic steroids, health/nutritional supplements, and ethanol: Response to ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(4):783–5.
 233. Cicognani C., Malavolti M., Morselli-Labate A.M., Sama C., Barbara L. Flutamide-induced toxic hepatitis. Potential utility of ursodeoxycholic acid administration in toxic hepatitis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(11):2219–21. DOI: 10.1007/BF02071403
 234. Katsinelos P., Vasiliadis T., Xiarchos P., Patakiouta F., Christodoulou K., Pilpilidis I., et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(3):365–8. DOI: 10.1097/00042737-200012030-00017
 235. Sánchez-Osorio M., Duarte-Rojo A., Martínez-Benitez B., Torre A., Uribe M. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. *Liver Int*. 2008;28(2):278–82. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01579.x
 236. Shah A., Bassi N., Parihar S., Mittal I., Yadav D.P., Kumar V., et al. Steroid-responsive intractable pruritus in drug-induced liver injury: A case series. *J Clin Trans Res*. 2024;10(1):25–32. DOI: 10.36922/jctr.00104
 237. Mato J.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):183–9. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31355-9
 238. Приходько В.А., Оковитый С.В. Хемопротективный и противоопухолевый потенциал адеметионина при хронических заболеваниях печени. *Терапия*. 2024;10(3):125–36. [Prikhodko V.A., Okovity S.V. Chemopreventive and antitumor potential of ademetionine in chronic liver diseases. *Therapy*. 2024;10(3):125–36. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2024.3.125-136
 239. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol*. 2020;12(2):46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
 240. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. [Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2024;47(11):1069–90. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338
 241. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнина Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы р12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):142–56. [Snegovoy A.V., Larioanova V.B., Zeynalova P.A., Manyuk L.V., Kreynina Yu.M., Kagoniya L.M. Final results of the prospective multicenter program p12-717 (use of Heptral in chronic liver disease caused by drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Bulletin of the Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2016;27(2):142–56. (In Russ.)].
 242. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F., et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;130:70–7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
 243. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. *Онкогематология*. 2020;15(4):65–81. [Larioanova V.B., Snegovoy A.V. Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors. *Oncohematology*. 2020;15(4):65–81. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81
 244. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;2:47–52. [Snegovoy A.V., Manzyuk L.V. Efficacy of Heptral® in the treatment of hepatic toxicity induced by cytostatic chemotherapy. *Tumors of female reproductive system*. 2010;2:47–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2010-0-2-47-52
 245. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E., Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: An observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharm Sci Res*. 2014;5(12):5163–9. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69
 246. Силвончик Н.Н., Адаменко Е.И., Богуш Л.С. Адеметионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017;(2):33–49.
 247. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(1–2):13–8. [Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonsky P.K., Vinogradova T.I. Comparative efficacy of clinical use of reamberin, remaxol, and ademetionine in patients with respiratory tuberculosis and drug-induced liver injury. *Antibiotics and chemotherapy*. 2013;58(1–2):13–8. (In Russ.)].
 248. Суханов Д.С. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(4):45–8. [Sukhanov D.S. Antioxidant properties of remaxol, reamberin, and ademetionine in drug-induced liver injury in patients undergoing anti-tuberculosis therapy. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013;76(4):45–8. (In Russ.)].
 249. Liu Y.H., Da R.F., Xu H.B., Jiang Y., Xie H.P. Therapeutic efficacy of polyene phosphatidylcholine in patients with antituberculosis agents-induced liver injury. *Journal of Practical Hepatology (Shiyong Ganzangbing Zazhi)*. 2021;24(02):228–31. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.02.020
 250. Osipova D., Kokoreva K., Lazebnik L., Golovanova E., Pavlov C., Dukhanin A., et al. Regression of liver steato-

- sis following phosphatidylcholine administration: A review of molecular and metabolic pathways involved. *Front Pharmacol.* 2022;13:797923. DOI: 10.3389/fphar.2022.797923
251. Lei P., Cao L., Zhang H., Fu J., Wei X., Zhou F., et al. Polyene phosphatidylcholine enhances the therapeutic response of oxaliplatin in gastric cancer through Nrf2/HMOX1 mediated ferroptosis. *Transl Oncol.* 2024;43:101911. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.101911
 252. Lei X., Zhang J., Xu Q., Li J., Qian Y., Zhang J., et al. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison. *J Int Med Res.* 2021;49(8):3000605211039810. DOI: 10.1177/03000605211039810
 253. Li C., Yang X., Quan Y., Wu A., Wang Y. Network meta-analysis of different liver protective drugs in the treatment of drug-induced liver injury. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(50):e36538. DOI: 10.1097/MD.00000000000036538
 254. Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017;66(2):14–23. [Palgova L.K., Borisova I.V., Zhestkova N.V., Tarasova M.A. Essential phospholipids use in the treatment of drug-induced liver injury in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(2):14–23. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD66214-23
 255. Алыева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело.* 2018;2:74–85. [Alieva A.A., Nikitin I.G., Arkhipov A.V. Concomitant therapy for acute drug-induced liver injury during chemotherapy in patients with breast cancer. *Lechebnoe Delo.* 2018;2:74–85. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12005
 256. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т., Соболев В.В., Корсунская И.М. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;21:18–23. [Denisova E.V., Dvoryankova E.V., Plieva K.T., Sobolev V.V., Korsunskaya I.M. Pathology of the hepatobiliary system in patients with psoriasis. *Effective Pharmacotherapy.* 2018;21:18–23. (In Russ.)].
 257. Новикова Т.И., Новиков В.С. Опыт применения препарата «Фосфоглив» в терапии поражения печени на фоне химиотерапии легких. *Материалы конференции «Туберкулез и болезни легких», IX Съезд фтизиатров России.* 2011:768. [Novikova T.I., Novikov V.S. Experience with the use of the drug "Phosphogliv" in the treatment of liver damage during pulmonary chemotherapy. *IX Congress of Phthisiologists of Russia: Proceedings of the conference "Tuberculosis and Lung Diseases".* 2011:768. (In Russ.)].
 258. Оковитый С.В., Никитин И.Г. Анализ безопасности применения глицирризиновой кислоты у человека. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(8):92–103. [Okovityi S.V., Nikitin I.G. Analysis of the safety of glycyrrhizic acid in humans. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(8):92–103. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-8-92-103
 259. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-ornithine L-aspartate in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2019;37(1):63–8. DOI: 10.1159/000491429
 260. Canbay A., Sowa J.P. L-ornithine L-aspartate (LOLA) as a novel approach for therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs.* 2019;79(Suppl. 1):39–44. DOI: 10.1007/s40265-018-1020-5
 261. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. *Consilium Medicum.* 2018;20(12):110–6. [Maksimova E.V., Klyaritskaya I.L. Hepatic encephalopathy: Diagnosis, differential diagnosis, and therapy with ornithine. *Consilium Medicum.* 2018;20(12):110–6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019
 262. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Перспективы применения Геп-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2009;23:6–15. [Larionova V.B., Gorozhanskaya E.G. Prospects for the use of Hepa-Merz (L-ornithine-L-aspartate) for the prevention and treatment of drug-induced liver injury. *Effective Pharmacotherapy.* 2009;23:6–15. (In Russ.)].
 263. Оковитый С.В., Надинская М.Ю., Маевская М.В., Гладков О.А., Васенина Е.Е., Грешишников В.Р. и др. Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике». *Медицинский совет.* 2025;8:8–16. [Okovityi S.V., Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Gladkov O.A., Vasenina E.E., Grechishnikova V.R., et al. Materials of the Expert Council "Ornithine in Oncological Practice". *Medical Council.* 2025;8:8–16. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2025-237
 264. Бриштель М.В. Применение препарата L-орнитина – L-аспартат (Геп-Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований. *Медицинские новости.* 2024;3:68–70. [Brishtel M.V. Use of L-ornithine-L-aspartate (Gepa-Merz) for the treatment of hepatotoxicity in malignant neoplasms. *Meditsinskie Novosti.* 2024;3:68–70. (In Russ.)].
 265. Скрипник И.Н., Маслова А.С., Скрипник Р.И. Влияние L-орнитина-L-аспартата на проявления минимальной печеночной энцефалопатии в динамике цитостатической терапии. *Современная гастроэнтерология.* 2018;6:29–34. [Skrpnik I.N., Maslova A.S., Skripnik R.I. Effect of L-ornithine-L-aspartate on the manifestations of minimal hepatic encephalopathy during cytostatic therapy. *Modern Gastroenterology.* 2018;6:29–34. (In Russ.)]. DOI: 10.30978/MG-2018-6-29
 266. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Жаркова М.С., Грешишников В.Р. и др. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации. М.; 2025. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., et al. Liver cirrhosis and fibrosis: Clinical guidelines. Moscow; 2025. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715_2
 267. Оковитый С.В., Радко С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. *Доктор.Ру.* 2015;12(113):30–3. [Okovityi S.V., Radko S.V. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of various liver lesions. *Doctor.Ru.* 2015;12(113):30–3. (In Russ.)].
 268. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч. 2. *Архивъ внутренней медицины.* 2016;6(3):8–18. [Ilchenko L.Yu., Okovityi S.V. Remaxol: Mechanisms of action and application in real clinical practice. Part II. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2016;6(3):8–18. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18
 269. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [Okovityi S.V., Prihodko V.A., Bezborodkina N.N., Kudryavtsev B.N. Hepatoprotectors: A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)].
 270. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Таликова Е.В. Эффективность использования ремаксола в терапии сопровождения при запущенном туберкулезе. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019;64(5–6):44–8. [Kolomiets V.M., Kovalenko A.L., Talikova E.V. Efficiency of using remaxol in supportive therapy for advanced tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2019;64(5–6):44–8. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100030
 271. Красова Е.К., Ковалева Е.А., Оковитый С.В. Оценка эффективности и безопасности сулциноватов при лекарственных поражениях печени: систематический обзор. *Медицинский совет.* 2025;19(15):102–17. [Krasova E.K.,

- Kovaleva E.A., Okovityi S.V. Evaluation of the efficacy and safety of succinates in drug-induced liver injury: A systematic review. *Medical Council*. 2025;19(15):102–17. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2025-325
272. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулеза. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(11–12):46–50. [Kolomiets V.M., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Pavlenko E.P., Talikova E.V. Some peculiarities of modern comorbid tuberculosis therapy. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(11–12):46–50. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50]
 273. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в терапии сопровождения при лечении коморбидного туберкулеза в условиях пенитенциарного учреждения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(9–10):32–6. [Kolomiets V.M., Kovalenko A.L., Pavlenko E.P., Talikova E.V. The effectiveness of a succinate-containing medication in accompanying therapy of comorbid tuberculosis in a penitentiary institution. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(9–10):32–6. (In Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-32-36]
 274. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А., Ситникова С.В., Марьехина О.А. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;9:47–53. [Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A., Sitnikova S.V., Maryekhina O.A. Drug-induced liver damage and its treatment in the tuberculosis clinic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;9:47–53. (In Russ.).]
 275. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57(7–8):31–7. [Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S., Murzina A.A. Hepatoprotective therapy with remaxol in patients with tuberculosis and HIV infection in the day hospital of the tuberculosis dispensary. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2012;57(7–8):31–7. (In Russ.).]
 276. Сас Е.И., Гриневич В.Б. Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени. *Медицинский совет*. 2019;3:84–8. [Sas E.I., Grinevich V.B. Multi-component infusion hepatoprotectors for liver damage. *Medical Council*. 2019;3:84–8. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-3-84-88]
 277. Павлов А.И., Балабанов А.С., Бакирова В.Э., Каракозов А.Г., Андреев Д.Н., Молодова А.И. и др. Оценка эффективности гепатопротектора в лечении токсического (лекарственного) поражения печени. *Медицинский совет*. 2025;19(8):126–33. [Pavlov A.I., Balabanov A.S., Bakirova V.E., Karakozov A.G., Andreev D.N., Molodova A.I., et al. Evaluation of the efficacy of a hepatoprotector for the treatment of toxic (drug-induced) liver injury. *Medical Council*. 2025;19(8):126–33. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2025-232]
 278. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(6):35–7. [Konopatskaya O.M., Averiyanova S.V. Use of Remaxol in polychemotherapy in patients with breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(6):35–7. (In Russ.).]
 279. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(6):39–44. [Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. Experience with remaxol in the polychemotherapy of ovarian cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):39–44. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2020906139]
 280. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строзженков М.М. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;59(3):369–74. [Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasilyeva T.M., Strozhenkov M.M. Potential of remaxol for the prevention of toxic hepatitis during chemotherapy of cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2013;59(3):369–74. (In Russ.).]
 281. Дрогомирецкая Е.И., Трашков А.П., Балашов В.К., Бобраков М.А., Ерохина Е.А., Круглов А.Н. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(25):34–41. [Drogomiretskaya E.I., Trashkov A.P., Balashov V.K., Bobrakov M.A., Erokhina E.A., Kruglov A.N., et al. Experimental and clinical experience with the use of Remaxol as an adjuvant drug in antitumor treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(25):34–41. (In Russ.).]
 282. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(1):42–6. [Konopatskaya O.M., Averiyanova S.V. Concomitant therapy during polychemotherapy of colorectal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(1):42–6. (In Russ.).]
 283. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б., Якубовская Р.И., Александрова Л.Н., Коваленко А.Л. Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии опухоли. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):18–22. [Bezborodova O.A., Nemtsova E.R., Venediktova Yu.B., Yakubovskaya R.I., Aleksandrova L.N., Kovalenko A.L. Experimental study of remaxol as a maintenance therapy drug in traditional and high-dose tumor chemotherapy. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013;76(5):18–22. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-18-22]
 284. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шудьяков А.А. Применение ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):43–6. [Filippova N.V., Barylnik Yu.B., Shudiyakov A.A. The efficacy of remaxol as a hepatoprotective agent in long-term psychopharmacotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):43–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911901143]
 285. Zhao T., Mao L., Yu Z., Hui Y., Feng H., Wang X., et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int Immunopharmacol*. 2021;91:107308. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107308
 286. Yao X.M., Wang B.L., Gu Y., Li Y. Effects of bicyclol on the activity and expression of CYP450 enzymes of rats after partial hepatectomy. *Yao Xue Xue Bao*. 2011;46(6):656–63.
 287. Bao X., Liu G., Wang Y., Nie H., Zhao X., Qin Y., et al. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer*. 2016;16(1):742. DOI: 10.1186/s12885-016-2767-2
 288. Liu X., Zhao M., Mi J., Chen H., Sheng L., Li Y. Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug induced liver injury in rats. *Molecules*. 2017;22(4):524. DOI: 10.3390/molecules22040524
 289. Chen F., Zou H., Zhang P., Yan Y. Investigation on the *in vitro* metabolism of bicyclol using liver microsomes, hepatocytes and human recombinant cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica*. 2023;53(4):231–40. DOI: 10.1080/00498254.2023.222385
 290. Li X., Zhou J., Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L., et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J Int Med Res*. 2014;42(4):906–14. DOI: 10.1177/0300060514527058
 291. Naigiong W., Liansheng W., Zhanying H., Yuanlin G., Chenggang Z., Ying G., et al. A multicenter and random-

- ized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury. *Med Sci Monit.* 2017;23:5760–6. DOI: 10.12659/msm.904090
292. Niu H., Sanabria-Cabrera J., Alvarez-Alvarez I., Robles-Diaz M., Stankevičiūtė S., Aithal G.P., et al. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Pharmacol Res.* 2021;164:105404. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105404
 293. Chu N.H., Li L., Zhang X., Gu J., Du Y.D., Cai C., et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(4):475–80. DOI: 10.5588/ijtld.14.0579
 294. Du Y., Gu J., Yang Y., Chen Y., Wang Y., Mei Z., et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with antituberculosis drug-induced liver injury. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2024;28(1):6–12. DOI: 10.5588/ijtld.23.0038
 295. Wang X., Zhao S., Wang Q., Ma A. Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: A meta-analysis. *Chin J Dis Control Prev.* 2018;22(4):390–5. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.04.016
 296. Tang J., Gu J., Chu N., Chen Y., Wang Y., Xue D., et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial. *Liver Int.* 2022;42(8):1803–13. DOI: 10.1111/liv.15290
 297. Приходько В.А., Оковитый С.В. Возможности применения морфолина тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. *Медицинский совет.* 2024;18(23):94–103. [Prihodko V.A., Okovityi S.V. Perspectives for the use of morpholinium thiazotate as a pharmacotherapy for hepatocardiac disorders. *Medical Council.* 2024;18(23):94–103. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2024-517
 298. Bielenichev I.F., Maslennikov S.O., Dobrelia N.V., Khromov O.S., Holozakha M.L., Ryzhenko V.P., et al. The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation. *Mod Med Technol.* 2024;16(2):122–31. DOI: 10.14739/mmt.2024.2.299862.14
 299. Popazova O., Belenichev I., Bukhtiyarova N., Ryzhenko V., Oksenysh V., Kamyshnyi A. Cardioprotective activity of pharmacological agents affecting NO production and bioavailability in the early postnatal period after intrauterine hypoxia in rats. *Biomedicines.* 2023;11(10):2854. DOI: 10.3390/biomedicines11102854
 300. Топчий Н.В., Топорков А.С. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии. *РМЖ.* 2015;23(15):890–4. [Topchiy N.V., Toporkov A.S. Possibilities of using Thiотriazoline as a means of metabolic therapy. *RMJ.* 2015;23(15):890–4. (In Russ.)].
 301. Маевская М.В., Оковитый С.В., Приходько В.А. Морфолиния тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор). *Медицинский совет.* 2025;8:64–71. [Maevskaya M.V., Okovityi S.V., Prihodko V.A. Morpholinium thiazotate in the treatment of liver diseases and combined liver and heart diseases (narrative review). *Medical Council.* 2025;8:64–71. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2025-211
 302. Кольцов А.В., Тыренко В.В. Опыт лечения сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у онкологических пациентов. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(33):18–22. [Koltsov A.V., Tyrenko V.V. Experience in the treatment of heart failure as manifestations of cardiotoxicity of chemotherapy in cancer patients. *Effective Pharmacotherapy.* 2023;19(33):18–22. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-33-18-22
 303. Греchkanev G.O., Чурикова М.С. Влияние препарата Тиотриазолин® на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, длительно получающих антибактериальную терапию. *Поликлиника.* 2012;(4–1):67–70. [Grechkanev G.O., Churikova M.S. Effect of Thiотriazolin® on liver function, lipid peroxidation, and the blood antioxidant system in patients with pelvic inflammatory diseases receiving long-term antibacterial therapy. *Poliklinika.* 2012;(4–1):67–70. (In Russ.)].
 304. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2013;2:72–8. [Shovkun L.A., Campos E.D., Romantseva N.E. Hepatoprotective and antioxidant effects of thiотriazoline in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Fundamental Medicine and Biology.* 2013;2:72–8. (In Russ.)].
 305. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;7:5–20. [Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Prihodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;7:5–20. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
 306. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням. *Український терапевтичний журнал.* 2020;2:14–9. [Skripnik I.M., Maslova G.S. Features of prevention of liver damage in patients with acute lymphoblastic leukemia in obese patients. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2020;2:14–9. (In Ukrainian)]. DOI: 10.30978/UTJ2020-2-14
 307. Ye Y.J., Yu J.P., Xu Y.M., Wang H., Xie Q. The treatment effect of ursodeoxycholic acid combined with S-adenosyl-L-methionine on drug-induced cholestatic liver injury. *Chin Hepatol.* 2017;22(12):1090–3. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.12.007
 308. Wree A., Dechène A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., et al. Steroid and ursodeoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion.* 2011;84(1):54–9. DOI: 10.1159/000322298
 309. Onishi S., Tajika M., Bando H., Matsubara Y., Hosoda W., Muro K., et al. Ursodeoxycholic acid and bezafibrate were useful for steroid-refractory, immune-related hepatitis: A case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):230. DOI: 10.1186/s13256-020-02541-3
 310. Wu J., Xie L.X., Xiu J. Short-term efficacy of polyene phosphatidylcholine and bicyclol combination in treatment of gastric cancer patients with chemotherapy-induced liver injury. *J Prac Hepatol.* 2020;23(5):666–9. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.05.016
 311. Wang H.X., Zhu Q.J., Zhang Y.J., Mao C. Efficacy of acetylcysteine combined with magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of patients with drug-induced liver injuries. *J Prac Hepatol.* 2020;23(2):227–30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.020
 312. Bordbar M., Shakibazad N., Fattahi M., Haghpanah S., Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(2):203–9. DOI: 10.5152/tjg.2018.17521
 313. Stirnimann G., Robles-Díaz M. Role of corticosteroids in drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol.* 2022;13:820724. DOI: 10.3389/fphar.2022.820724
 314. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
 315. Björnsson E.S., Medina-Cádiz I., Andrade R.J., Lucena M.L. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. *Hepatol Commun.* 2022;6(8):1895–909. DOI: 10.1002/hep4.1959
 316. Wilkenfeld S.R., Lin C., Frigo D.E. Communication between genomic and non-genomic signaling events coor-

- dinate steroid hormone actions. *Steroids*. 2018;133:2–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.11.005
317. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y., Kozioł-White C., Ostrom R., Tliba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: An updated view. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(1):38–49. DOI: 10.1016/j.tips.2018.11.002
 318. Karkhanis J., Verna E.C., Chang M.S., Stravitz R.T., Schilsky M., Lee W.M., et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014;59(2):612–21. DOI: 10.1002/hep.26678
 319. Song F.J., Liu H.L., Sun Y., Xu T.J., Li D.Z., Wang H.B., et al. Prednisolone therapy accelerates recovery of severe drug-induced liver injury: A prospective, randomized controlled study. *ILIVER*. 2023;2(3):156–62. DOI: 10.1016/j.iliver.2023.06.001
 320. Niu H., Ma J., Medina-Caliz I., Robles-Diaz M., Bonilla-Toyos E., Ghabril M., et al. Potential benefit and lack of serious risk from corticosteroids in drug-induced liver injury: An international, multicentre, propensity score-matched analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(8):886–96. DOI: 10.1111/apt.17373
 321. Björnsson E.S., Vucic V., Stirnimann G., Robles-Diaz M. Role of corticosteroids in drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;13:820724. DOI: 10.3389/fphar.2022.820724
 322. Hu P.F., Wang P.Q., Chen H., Hu X.F., Xie Q.P., Shi J., et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. *J Dig Dis*. 2016;17(9):618–27. DOI: 10.1111/1751-2980.12383
 323. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
 324. Wang Q., Huang A., Wang J.B., Zou Z. Chronic drug-induced liver injury: Updates and future challenges. *Front Pharmacol*. 2021;12:627133. DOI: 10.3389/fphar.2021.627133
 325. Schneider B.J., Naidoo J., Santomasso B.D., Lacchetti C., Adkins S., Anadkat M., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073–126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440
 326. Li M., Wong D., Vogel A.S., Sack J.S., Rahma O.E., Hodi F.S., et al. Effect of corticosteroid dosing on outcomes in high-grade immune checkpoint inhibitor hepatitis. *Hepatology*. 2022;75(3):531–40. DOI: 10.1002/hep.32215
 327. Delire B., De Martin E., Meunier L., Larrey D., Horsmans Y. Immunotherapy and gene therapy: New challenges in the diagnosis and management of drug-induced liver injury. *Front Pharmacol*. 2022;12:786174. DOI: 10.3389/fphar.2021.786174
 328. Dougan M., Wang Y., Rubio-Tapia A., Lim J.K. AGA clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: Expert review. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1384–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.063
 329. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology*. 2020;72(1):315–29. DOI: 10.1002/hep.31227
 330. De Martin E., Michot J.M., Papouin B., Champiat S., Mateus C., Lambotte O., et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018;68(6):1181–90. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.033
 331. Gauci M.L., Baroudjian B., Zeboulon C., Pages C., Poté N., Roux O., et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? *J Hepatol*. 2018;69(2):548–50. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.034
 332. Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbone F., Wang Y., Robert C., et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217–38. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001
 333. Omori G., Takada K., Murase K., Hayasaka N., Nakamura H., Iyama S., et al. Successful mycophenolate mofetil treatment of a patient with severe steroid-refractory hepatitis evoked by nivolumab plus ipilimumab treatment for relapsed bladder cancer. *Clin Case Rep*. 2020;9(2):654–9. DOI: 10.1002/ccr3.3597
 334. Iwamoto K., Ishitsuka Y., Tanaka R., Sekine I., Fujimoto M. Azathioprine combination therapy for steroid-refractory hepatic immune system-related adverse events. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):301–3. DOI: 10.1684/ejd.2017.2973
 335. Cheung V., Gupta T., Payne M., Middleton M.R., Collier J.D., Simmons A., et al. Immunotherapy-related hepatitis: Real-world experience from a tertiary centre. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(4):364–71. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101146
 336. Riveiro-Barciela M., Muñoz-Couselo E., Fernandez-Sojo J., Diaz-Mejia N., Parra-López R., Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: New settings call for new treatment strategies? *J Hepatol*. 2019;70(3):564–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.020
 337. Zogas D.C., Gkoufa A., Cholongitas E., Diamantopoulos P., Anastasopoulou A., Ascierto P.A., et al. When steroids are not enough in immune-related hepatitis: Current clinical challenges discussed on the basis of a case report. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001322. DOI: 10.1136/jitc-2020-001322
 338. Hountondji L., Faure S., Palassin P., Pageaux G.P., Maria A.T.J., Meunier L. Ursodeoxycholic acid alone is effective and safe to treat cholestatic checkpoint inhibitor induced liver injury. *Liver Int*. 2025;45(5):e70073. DOI: 10.1111/liv.70073
 339. Hama N., Abe R., Gibson A., Phillips E.J. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1155–67.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.004
 340. Wei B.M., Fox L.P., Kaffenberger B.H., Korman A.M., Micheletti R.G., Mostaghimi A., et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part II. Diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):911–26. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.02.073
 341. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int*. 2019;68(3):301–8. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.006
 342. Morita C., Yanase T., Shiohara T., Aoyama Y. Aggressive treatment in paediatric or young patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is associated with future development of type III polyglandular autoimmune syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2018225528. DOI: 10.1136/bcr-2018-225528
 343. Ushigome Y., Kano Y., Ishida T., Hirahara K., Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):721–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.10.017
 344. Azancini J., Maragno L., Santi C.G., Criado P.R. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome: Clinical features of 27 patients. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(8):851–9. DOI: 10.1111/ced.12682
 345. Giri P.P., Roy S., Bhattacharya S., Pal P., Dhar S. Dress syndrome with sepsis, acute respiratory distress syndrome and pneumomediastinum. *Indian J Dermatol*. 2011;56(6):763–5. DOI: 10.4103/0019-5154.91850
 346. Martínez-Cabriales S.A., Rodríguez-Bolaños F., Shear N.H. Drug reaction with eosinophilia and systemic

- symptoms (DRESS): How far have we come? *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):217–36. DOI: 10.1007/s40257-018-00416-4
347. Sato K., Hayashi M., Abe K., Fujita M., Takahashi A., Ohira H. Pembrolizumab-induced sclerosing cholangitis in a lung adenocarcinoma patient with a remarkable response to chemotherapy: A case report. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(6):1310–4. DOI: 10.1007/s12328-020-01178-5
 348. Takinami M., Ono A., Kawabata T., Mamesaya N., Kobayashi H., Omori S., et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. *Invest New Drugs.* 2021;39(6):1716–23. DOI: 10.1007/s10637-021-01136-z
 349. Stein S., Henze L., Poch T., Carambia A., Krech T., Preti M., et al. IL-17A/F enable cholangiocytes to restrict T cell-driven experimental cholangitis by upregulating PD-L1 expression. *J Hepatol.* 2021;74(4):919–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.035
 350. Karnsakul W., Arkachaisri T., Atisook K., Wisuthsarewong W., Sattawatthamrong Y., Aanpreung P. Vanishing bile duct syndrome in a child with toxic epidermal necrolysis: An interplay of unbalanced immune regulatory mechanisms. *Ann Hepatol.* 2006;5(2):116–9.
 351. Xie W., Wang Q., Gao Y., Pan C.Q. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: A case report. *BMC Gastroenterology.* 2018;18:142. DOI: 10.1186/s12876-018-0869-9
 352. Sousa-Pimenta M., Martins A., Estevinho L.M., Pinho Vaz C., Leite L., Mariz J. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) primary prophylaxis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2024;13(22):6917. DOI: 10.3390/jcm13226917
 353. Corbacioglu S., Topaloglu O., Aggarwal S. A systematic review and meta-analysis of studies of defibrotide prophylaxis for veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Drug Investig.* 2022;42(6):465–76. DOI: 10.1007/s40261-022-01140-y
 354. Miller M.J., Fontana R.J. Acute liver failure: Do we have a consensus regarding management? *Liver Transpl.* 2024;30(12):1209–11. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000464
 355. Fontana R.J., Bari K. Acute liver failure. In: Schiff E.R., Maddrey W.C., Reddy K.R. (eds.). *Schiff's diseases of the liver.* John Wiley & Sons; 2017:411–31.
 356. Stravitz R.T., Fontana R.J., Karvellas C., Durkalski V., McGuire B., Rule J.A., et al. Future directions in acute liver failure. *Hepatology.* 2023;78(4):1266–89. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000458
 357. Chughlay M.F., Kramer N., Spearman C.W., Werfalli M., Cohen K. N-acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(6):1021–9. DOI: 10.1111/bcp.12880
 358. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H., Alvarez-Alvarez I., Licata A., Björnsson E., et al. N-acetylcysteine for the management of non-acetaminophen drug-induced liver injury in adults: A systematic review. *Front Pharmacol.* 2022;13:876868. DOI: 10.3389/fphar.2022.876868
 359. Singh S., Hynan L.S., Lee W.M.; Acute Liver Failure Study Group. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci.* 2013;58(5):1397–402. DOI: 10.1007/s10620-012-2512-x
 360. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L., Fontana R.J., Stravitz R.T., Larson A.M., et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137(3):856–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006
 361. Amjad W., Thuluvath P., Mansoor M., Dutta A., Ali F., Qureshi W. N-acetylcysteine in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prz Gastroenterol.* 2022;17(1):9–16. DOI: 10.5114/pg.2021.107797
 362. Moosa M.S., Maartens G., Gunter H., Allie S., Chughlay M.F., Setshedi M., et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in the management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e3377–83. DOI: 10.1093/cid/ciaa1255
 363. Hu P.F., Xie W.F. Corticosteroid therapy in drug-induced liver injury: Pros and cons. *J Dig Dis.* 2019;20(3):122–6. DOI: 10.1111/1751-2980.12697
 364. Yu Y.C., Mao Y.M., Chen C.W., Chen J.J., Chen J., Cong W.M., et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int.* 2017;11(3):221–41. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2
 365. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol.* 2024;81(6):1040–86. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.032
 366. World Health Organization (WHO). The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. URL: <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>
 367. Ganger D.R., Rule J., Rakela J., Bass N., Reuben A., Stravitz R.T., et al.; Acute Liver Failure Study Group. Acute liver failure of indeterminate etiology: A comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1319. DOI: 10.1038/s41395-018-0160-2
 368. Germani G., Theodoridou E., Adam R., Karam V., Wendon J., O'Grady J., et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol.* 2012;57(2):288–96. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.017
 369. Ozturk N.B., Herdan E., Saner F.H., Gurakar A. A comprehensive review of the diagnosis and management of acute liver failure. *J Clin Med.* 2023;12(23):7451. DOI: 10.3390/jcm12237451
 370. Reuben A., Tillman H., Fontana R.J., Davern T., McGuire B., Stravitz R.T., et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: An observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):724–32. DOI: 10.7326/M15-2211
 371. Rao A., Rule J.A., Hameed B., Ganger D., Fontana R.J., Lee W.M. Secular trends in severe idiosyncratic drug-induced liver injury in North America: An update from the Acute Liver Failure Study Group Registry. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(4):617–26. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001655
 372. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть I). *Трансплантология.* 2011;1:13–21. [Galimova S.F. Drug-induced liver injury (part I). *Transplantology.* 2011;1:13–21]. DOI: 10.23873/2074-0506-2011-0-1-13-21
 373. Fontana R.J., Björnsson E.S., Reddy R., Andrade R.J. The evolving profile of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(8):2088–99. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.12.040
 374. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel; Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Samuel D., et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(5):1047–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
 375. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2525–34. DOI: 10.1056/NEJMr1208937
 376. Dawwas M.F., Gimson A.E., Lewsey J.D., Copley L.P., van der Meulen J.H. Survival after liver transplantation in the United Kingdom and Ireland compared with the United States. *Gut.* 2007;56(11):1606–13. DOI: 10.1136/gut.2006.111369
 377. Ozturk N.B., Bartosek N., Toruner M.D., Mumtaz A., Simsek C., Dao D., et al. Approach to liver transplantation: Is there a difference between East and West? *J Clin Med.* 2024;13(7):1890. DOI: 10.3390/jcm13071890
 378. Abaalkhail F.A., Al Sebayel M.I., Shagrani M.A., O'Hali W.A., Almasri N.M., Alalwan A.A., et al. Clinical practice guidelines for liver transplantation in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2021;42(9):927–68. DOI: 10.15537/smj.2021.42.9.20210126

379. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Ахмедов В.А., Вологжанина Л.Г., Гладков О.А., Грецишников В.Р. и др. Гепатотропная терапия при лекарственных поражениях печени (совещание экспертов). *Пермский медицинский журнал*. 2025;42(3):58–74. [Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Akhmedov V.A., Vologzanina L.G., Gladkov O.A., Grechishnikova V.R., et al. Hepatotrophic therapy for drug-induced liver injury (Expert meeting). *Perm Medical Journal*. 2025;42(3):58–74. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj42358-74
380. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). 2024;47(11):1069–90. (In Chinese) DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338
381. Туманян С.В., Верещак М.А., Горошинская И.А., Меншенина А.П., Розенко Д.А., Орос О.В. и др. Функциональное состояние печени и профилактика синдрома эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных, оперированных в условиях мультимодальной анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;5:46–52. [Tumanyan S.V., Vereshchak M.A., Goroshinskaya I.A., Menshenina A.P., Rozenko D.A., Oros O.V., et al. Liver functional status and prevention of endogenous intoxication in patients with gynecological cancers after surgery with multimodal analgesia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;5:46–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202205146
382. Qiao F., Chen Q., Lu W., Fang N. Plasma exchange treats severe intrahepatic cholestasis caused by dacomitinib: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(27):e29629. DOI: 10.1097/MD.00000000000029629
383. Rong J., Xie Z., Chen E., Ma S., Zhang S., Zhao Y., et al. Fructus Psoraleae-induced severe liver injury and treatment with two artificial liver support systems: A case series study. *Ther Apher Dial*. 2020;24(3):324–32. DOI: 10.1111/1744-9987.13438
384. Aydemir S., Ustundag Y., Bayraktaroglu T., Tekin I.O., Peksoy I., Unal A.U. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil: A case report with treatment emphasis on the use of plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2005;20(4):235–8. DOI: 10.1002/jca.20063
385. Скрытний И.Н., Маслова А.С. Роль S-адemetионина в сопроводительной терапии острых миелобластных лейкозов. *Світ медицини та біології*. 2019;15(4):159–63. [Skripnik I.N., Maslova A.S. The role of S-ademetionine in the concomitant therapy of acute myeloid leukemia. *World of Medicine and Biology*. 2019;15(4):159–63. (In Russ.)]. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-159-163
386. Lubarska M., Halasiński P., Hryhorowicz S., Mahadea D.S., Łykowski-Szuber L., Eder P., et al. Liver dangers of herbal products: A case report of Ashwagandha-induced liver injury. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):3921. DOI: 10.3390/ijerph20053921
387. Tan E.X., Wang M.X., Pang J., Lee G.H. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020;26(2):219–45. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219
388. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью: тридцать лет спустя. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024;2:110–6. [Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Boyarintsev V.V. Extracorporeal methods of detoxification in patients with liver failure: Thirty years later. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2024;2:110–6. (In Russ.)]. DOI: 10.48612/cgma/ufpr-z5m7-m2ta
389. Narayanan M., Vora R.S., Flynn M.M., Subramanian R.M. The efficacy of albumin dialysis in the treatment of severe cholestatic drug-induced liver injury. *Crit Care Explor*. 2022;4(8):e0752. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000752
390. Stüben B.O., Hoyer D.P., Radunz S., Saner F., Schmidt H., Baba H.A., et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury in a healthy patient following PCSK9-inhibitor injection. *Case Reports Hepatol*. 2024;2024:5556907. DOI: 10.1155/2024/5556907
391. Mertens J.E., Bömmers M.T.C., Regier M.B., Gabriëls G., Pavenstädt H., Grünewald I., et al. Liver injury after selective androgen receptor modulator intake: A case report and review of the literature. *Z Gastroenterol*. 2024;62(6):935–43. DOI: 10.1055/a-2165-6323
392. Díaz F.C., Sáez-González E., Benlloch S., Álvarez-Sotomayor D., Conde I., Polo B., et al. Albumin dialysis with MARS for the treatment of anabolic steroid-induced cholestasis. *Ann Hepatol*. 2016;15(6):939–43. DOI: 10.5604/16652681.1222114
393. Bellmann R., Feistritzer C., Zoller H., Graziadei I.W., Schwaighofer H., Propst A., et al. Treatment of intractable pruritus in drug induced cholestasis with albumin dialysis: A report of two cases. *ASAIO J*. 2004;50(4):387–91. DOI: 10.1097/01.mat.0000132552.58214.00
394. Halegoua-DeMarzio D., Navarro V. Challenges in herbal-induced liver injury identification and prevention. *Liver Int*. 2025;45(3):e16071. DOI: 10.1111/liv.16071
395. Benić M.S., Nežić L., Vujić-Aleksić V., Mititelu-Tartau L. Novel therapies for the treatment of drug-induced liver injury: A systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;12:785790. DOI: 10.3389/fphar.2021.785790
396. Liu C.T., Chen T.H., Cheng C.Y. Successful treatment of drug-induced acute liver failure with high-volume plasma exchange. *J Clin Apher*. 2013;28(6):430–4. DOI: 10.1002/jca.21291
397. Sachan D., Verghese J., Saha S., Ilankumaran K., Rela M. Role of therapeutic plasma exchange (TPE) in patients with drug induced liver injury. *Vox Sang*. 2017;112(S1):5–295. DOI: 10.1111/vox.12530
398. Singh K.A., Kumar S.E., Zachariah U.G., Daniel D., David V., Subramani K., et al. Single-centre experience with low-volume plasma exchange and low-dose steroid to treat patients with idiosyncratic drug-induced acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2024;14(2):101303. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.11.003
399. Regev A., Avigan M.I., Kiazand A., Vierling J.M., Lewis J.H., Omokaro S.O., et al. Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development. *J Autoimmun*. 2020;114:102514. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102514
400. FDA Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation. Silver Spring, MD; 2019.
401. Papay J.I., Clines D., Rafi R., Yuen N., Britt S.D., Walsh J.S., et al. Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009;54(1):84–90. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.03.003
402. Cajanding R.J.M. MDMA-associated liver toxicity: Pathophysiology, management, and current state of knowledge. *AACN Adv Crit Care*. 2019;30(3):232–48. DOI: 10.4037/aacnacc2019852
403. Weber S., Gerbes A.L. Update on herbal and dietary supplement-induced liver injury: Current gaps and future directions. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2023;12(5):752–5. DOI: 10.21037/hbsn-23-329
404. Ye J.H., Ho Y.F., On A.W., Chen W.W., Huang Y.M., Huang W.I., et al. Trends in reporting drug-associated liver injuries in Taiwan: A focus on amiodarone. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):911–20. DOI: 10.1007/s11096-018-0698-5
405. Uetake H., Sugihara K., Muro K., Sunaya T., Horiuchi-Yamamoto Y., Takikawa H. Clinical features of Regorafenib-induced liver injury in Japanese patients from postmarketing experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e49–58. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.09.004
406. Björnsson E.S., Andrade R.J. Long-term sequelae of drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2022;76(2):435–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.011
407. Cheng H.S., Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: Utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl)*. 2018;8:21–9. DOI: 10.2147/PTT.S141629

408. Neri S., Signorelli S. Role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in cyclosporine-induced cholestasis. *Clin Drug Invest.* 2002;22(3):191–5. DOI: 10.2165/00044011-200222030-00006
409. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: A retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(3):345–9. DOI: 10.1517/14740338.2011.562888
410. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: A retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):135–9. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4
411. Baniasadi S., Eftekhari P., Tabarsi P., Fahimi F., Raoufy M.R., Masjedi M.R., et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(10):1235–8. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b
412. Горошко А.И., Щелкунов А.И., Симонова Н.В. Клиническая эффективность ремаксола для профилактики гепатотоксических осложнений противотуберкулезной химиотерапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2025;88(3):22–8. [Goroshko A.I., Shchelkunov A.I., Simonova N.V. Clinical efficacy of remaxol for the prevention of hepatotoxic complications of anti-tuberculosis chemotherapy. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2025;88(3):22–8. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2025-88-3-22-28
413. Akkahadsee P., Sawangjit R., Phumart P., Chaiyakunapruk N., Sakloetsakun D. Systematic review and network meta-analysis of efficacy and safety of interventions for preventing anti-tuberculosis drug induced liver injury. *Sci Rep.* 2023;13(1):19880. DOI: 10.1038/s41598-023-46565-3
414. Cheng S.L. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur Respir J.* 2016;48(Suppl. 60):PA2716. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2716
415. Li X., Zhou J., Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L., et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J Int Med Res.* 2014;42(4):906–14. DOI: 10.1177/0300060514527058
416. Shang W., Feng Y., Li J., Wang X., Xie H., Feng G. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation. *Open Med (Wars).* 2017;12:62–9. DOI: 10.1515/med-2017-0012
417. Kojima M., Kamoi K., Ukimura O., Fujito A., Nakao M., Tanaka S., et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: A preliminary study. *Int J Urol.* 2002;9(1):42–6. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2002.00412.x
418. Леденцова С.С., Гуляев Н.И., Гордиенко А.В., Гаврилова Н.П., Орешко Л.С., Селиверстов П.В. Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах. *Лечащий врач.* 2020;6:85–8. [Ledentsova S.S., Gulyaev N.I., Gordienko A.V., Gavrilova N.P., Oreshko L.S., Seliverstov P.V. Combination of acne treatment in women with prevention of complications using standard schemes of systemic retinoids. *Lechaschi Vrach.* 2020;6:85–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2020.30.33.015
419. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или путей с помощью урсodeоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):48–52. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I., et al. The RAKURS study: Improving the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases using ursodeoxycholic acid. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;86(12):48–52. (In Russ.)].
420. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2025;35(1):94–152. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Zharkova M.S., et al. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2025;35(1):94–152. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152
421. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492–542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
422. Garcia D.S., Saturansky E.I., Poncino D., Martínez-Artola Y., Rosenberg S., Abritta G., et al. “Hepatic toxicity by methotrexate with weekly single doses associated with folic acid in rheumatoid and psoriatic arthritis. What is its real frequency?” *Ann Hepatol.* 2019;18(5):765–9. DOI: 10.1016/j.aohp.2019.01.011
423. Shea B., Swinden M.V., Tanjong Ghogomu E., Ortiz Z., Katchamart W., Rader T., et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD000951. DOI: 10.1002/14651858.CD000951.pub2
424. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/
425. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
426. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология». Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. № 2664. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141611/
427. Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A., Forbes A., Gove C., Alexander G.J., et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: A prospective controlled trial. *BMJ.* 1991;303(6809):1026–9. DOI: 10.1136/bmj.303.6809.1026
428. Chiew A.L., Glud C., Brok J., Buckley N.A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub3
429. Buckley N., Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin Evid.* 2007;2007:2101.
430. Niu H., Atallah E., Alvarez-Alvarez I., Medina-Caliz I., Aithal G.P., Alikan C., et al. Therapeutic manage-

- ment of idiosyncratic drug-induced liver injury and acetaminophen hepatotoxicity in the paediatric population: A systematic review. *Drug Saf.* 2022;45(11):1329–48. DOI: 10.1007/s40264-022-01224-w
431. Barkholt L., Remberger M., Hassan Z., Fransson K., Omazic B., Svahn B.M., et al. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(9):785–90. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705969
 432. Van Asseldonk D.P., Crouwel F., Seinen M.L., Scheffer P.G., Veldkamp A.I., de Boer N.K., et al. Exploring the role of oxidative stress and the effect of N-acetylcysteine in thiopurine-induced liver injury in inflammatory bowel disease: A randomized crossover pilot study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2024;134(4):507–18. DOI: 10.1111/bcpt.13978
 433. Jaiswal P., Attar B.M., Yap J.E., Devani K., Jaiswal R., Wang Y., et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: A case report and systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(1):129–33. DOI: 10.1111/jcpt.12594
 434. Farazi A., Sofian M., Jabbariasl M. Efficacy of N-acetylcysteine on prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *World J Med Sci.* 2015;12(4):413–8. DOI: 10.5829/idosi.wjms.2015.12.4.10114
 435. Singh A.K., Verma S., Kumar M.P., Soni H., Sharma S., Sharma S., et al. Appropriate chemopreventive strategy for anti-tubercular therapy related liver injury is unsettled: Results from a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(11):1253–62. DOI: 10.1080/17512433.2020.1835468
 436. Ahmed S., Rao N.A. Role of N-acetylcysteine (NAC) in preventing development of anti tuberculosis therapy (ATT) induced liver injury in pulmonary tuberculosis (PTB) patients, a simple randomized single blind clinical trial. *Eur Respir J.* 2020;56(Suppl. 64):5301. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.5301
 437. Sukumaran D., Usharani P., Paramjyothi G.K., Subbalaxmi M.V.S., Sireesha K., Abid Ali M. A study to evaluate the hepatoprotective effect of N-acetylcysteine on anti tuberculosis drug induced hepatotoxicity and quality of life. *Indian J Tuberc.* 2023;70(3):303–10. DOI: 10.1016/j.ijtb.2022.05.012
 438. Tincu R., Cobilinschi C., Tomescu D., Gheorghiu Z., Macovei R. P331 Benefits of L-carnitine in valproic acid induced encephalopathy. *Crit Care.* 2016;20(Suppl. 2):94. DOI: 10.1186/s13054-016-1208-6
 439. Hatamkhani S., Khalili H., Karimzadeh I., Dashti-Khavidaki S., Abdollahi A., Jafari S. Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: A randomized, clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(5):997–1004. DOI: 10.1111/jgh.12474
 440. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. Терапия проявлений гепатотоксичности при применении цефтриаксона у детей с патологией респираторного тракта. *Современная педиатрия.* 2013;1:60. [Ovcharenko L.S., Vertegel A.A., Andrienko T.G. Therapy of manifestations of hepatotoxicity during the use of ceftriaxone in children with respiratory tract pathology. *Modern Pediatrics.* 2013;1:60. (In Russ.)].
 441. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Апоптоз лимфоцитов при лекарственно-индуцированных поражениях печени на фоне туберкулеза у детей. *Доктор.Ру.* 2012;9:67–73. [Borzakova S.N., Aksanova V.A., Reizis A.R. Lymphocyte apoptosis in drug-induced liver damage against the background of tuberculosis in children. *Doctor.Ru.* 2012;9:67–73. (In Russ.)].
 442. Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей с туберкулезом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;1:49–53. [Borzakova S.N., Reizis A.R. Drug-induced liver damage in children with tuberculosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;1:49–53. (In Russ.)].
 443. Курманова Г.М., Курманова К.Б., Садыкова Ш.С. Эффекты урсодезоксихолевой кислоты при стандартной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С и В. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;9:99–104. [Kurmanova G.M., Kurmanova K.B., Sadykova Sh.S. Effects of ursodeoxycholic acid in standard antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C and B. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;9:99–104. (In Russ.)].
 444. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в рамках минимизации гепатотоксичного потенциала эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач.* 2020;4:51. [Andreev D.N., Mayev I.V., Dicheva D.T., Bektemirova L.G. Efficiency of ursodeoxycholic acid in the frameworks of minimization of hepatotoxic potential of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Lechaschi Vrach.* 2020;4:51. (In Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2020.78.94.009
 445. Shahramian I., Bazi A., Mostafaei R., Mohammadi M.H. Protective effects of ursodeoxycholic acid on valproic acid induced hepatotoxicity in epileptic children with recurrent seizure; a double-blinded randomized clinical trial. *Pharmaceutical Sciences.* 2020;26(1):25–31. DOI: 10.34172/PS.2019.62
 446. Mohammed Saif M., Farid S.F., Khaleel S.A., Sabry N.A., El-Sayed M.H. Hepatoprotective efficacy of ursodeoxycholic acid in pediatrics acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(7):627–32. DOI: 10.3109/08880018.2012.713083
 447. Bordbar M., Shakibazad N., Fattahi M., Haghpahan S., Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(2):203–9. DOI: 10.5152/tjg.2018.17521
 448. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V., et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res.* 2003;23(6D):5173–9.
 449. Суханов Д.С. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка риска при использовании реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. *Терапевтический архив.* 2012;84(11):26–9. [Sukhanov D.S. Efficiency of the hepatoprotective effect and risk assessment when using reamberin, remaxol, and ademetionine in patients with respiratory tuberculosis and drug-induced liver injury. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2012;84(11):26–9. (In Russ.)].
 450. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. *Туберкулез и болезни легких.* 2013;90(8):050–6. [Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Vinogradova T.I. Clinical efficacy of infusion solutions based on succinic acid in the treatment of liver damage caused by anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2013;90(8):050–6. (In Russ.)].
 451. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Тактика ведения пациентов с онкологическими заболеваниями и лекарственными поражениями печени. *Крымский терапевтический журнал.* 2013;1:71–82. [Klyaritskaya I.L., Maksimova E.V. Tactics of managing patients with oncological diseases and drug-induced liver damage. *Crimean Therapeutic Journal.* 2013;1:71–82. (In Russ.)].
 452. Скрипник І.М., Маслова А.С. Вплив S-адеметионіну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії. *Семейная медицина.* 2020;3:20–3. [Skripnik I.M., Maslova A.S. Infusion of S-ademetionine instead of arginine and its metabolites in patients with chronic lymphocytic leukemia during chemotherapy. *Family Medicine.* 2020;3:20–3. (In Ukr.)]. DOI: 10.30841/2307-5112.3.2020.211188
 453. Угрюмова Е.В. Адеметионин в цитостатической терапии псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.*

- 2010;2:52–6. [Ugryumova E.V. Ademetionine in cytostatic therapy of psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2010;2:52–6. (In Russ.)].
454. Hisanaga M., Utsumi S., Miyamoto S., Okazaki A., Tsukamoto S. Abnormality of liver function in patients treated with antiepileptic drug and a trial of polyene phosphatidyl choline treatment for these patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1980;34(3):318–9. DOI: 10.1111/j.1440-1819.1980.tb01551.x
455. Слюндин Д.Г., Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ливанов А.С., Анухин В.В. Фармакологическая коррекция гипераммониемии при криминальных отравлениях клозапином. *Medline.ru*. 2010;11:518–25. [Slyundin D.G., Alekhovich A.V., Ivanov V.B., Livanov A.S., Anuchin V.V. Pharmacological correction of hyperammonemia in criminal poisonings with clozapine. *Medline.ru*. 2010;11:518–25. (In Russ.)].
456. Остапенко Ю.Н., Иванов В.Б., Алехнович А.В., Ливанов А.С. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность ее коррекции. *Consilium Medicum*. 2006;8(7):10–3. [Ostapenko Yu.N., Ivanov V.B., Alekhovich A.V., Livanov A.S. Hyperammonemia in acute poisoning with psychotropic drugs and the possibility of its correction. *Consilium Medicum*. 2006;8(7):10–3. (In Russ.)].
457. Scheller A., Jacob U., Keilhauer R. Verbesserung der Zytostatikatoleranz durch Ornithinaspartat. *Der Bayerische Internist*. 1998;1:54–60.
458. Солдатова Г.С., Поспелова Т.И., Чечерина А.А. Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):300–1. [Soldatova G.S., Pospelova T.I., Checherina A.A. Hyperammonemia in patients with lymphoproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology*. 2022;67(2):300–1. (In Russ.)].
459. Мацисhevская И.В. Опыт использования ОРНИТОКСА (L-орнитин-L-аспартата) в практике отделения химиотерапии Винницкого областного клинического онкологического диспансера для оптимизации проведения химиотерапии. *Клінічна Онкологія*. 2011;4(4):1–3. [Matsyshevskaya I.V. Experience of using ORNITOX (L-ornithine-L-aspartate) in the practice of the chemotherapy department of the Vinnytsia Regional Clinical Oncology Dispensary to optimize chemotherapy. *Clinical Oncology*. 2011;4(4):1–3. (In Russ.)].
460. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами. *РМЖ*. 2009;6:22–5. [Sukhanov D.S., Ivanov A.K., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Treatment of hepatotoxic complications of anti-tuberculosis therapy with succinate-containing drugs. *RMJ*. 2009;6:22–5. (In Russ.)].
461. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57(7–8):31–7. [Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S., Murzina A.A. Hepatoprotective therapy with remaxol in patients with tuberculosis and HIV infection in the day hospital of the tuberculosis dispensary. *Antibiotics and chemotherapy*. 2012;57(7–8):31–7. (In Russ.)].
462. Иванова М.И., Матякин Г.Г., Иванов В.М., Шейкин М.В., Коваленко А.Л., Петров А.Ю. Возможности сопроводительной терапии злокачественных новообразований орофарингеальной области. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023;12(5):34–8. [Ivanova M.I., Matyakin G.G., Ivanov V.M., Sheikin M.V., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu. The possibilities of accompanying therapy for malignant oropharyngeal neoplasms. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(5):34–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20231205134
463. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. Влияние ремаксолом на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких. *Терапевтический архив*. 2016;88(3):73–8. [Volchegorskii I.A., Novoselov P.N., Ushkareva E.V. Effect of Remaxol on the efficiency of standard treatment for infiltrative pulmonary tuberculosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(3):73–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688373-78
464. Матякин Г.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.М. Токсико-модифицирующее действие ремаксолом при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта. *Стоматология*. 2013;92(6):12–5. [Matyakin G.G., Ivanov V.M., Ivanova O.V., Sheikin M.M. Toxic-modifying effect of remaxol in the treatment of locally advanced cancer of the oral mucosa. *Stomatologiya*. 2013;92(6):12–5. (In Russ.)].
465. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д., Николенко Н.Ю., Севостьянова Т.А., Франчук И.М. Терапия предупреждения и купирования гепатотоксических реакций у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2025;103(2):13–21. [Shovkun L.A., Kudlay D.A., Campos E.D., Nikolenko N.Yu., Sevostyanova T.A., Franchuk I.M. Therapy for prevention and relief of hepatotoxic reactions in patients with drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(2):13–21. (In Russ.)]. DOI: 10.58838/2075-1230-2025-103-2-13-21

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ЛПП, познакомить с применяемыми в настоящее время алгоритмами оценки тяжести заболевания, прогноза и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-онкологи.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай — контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и (или) их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2019 № 54588).

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Гастроэнтерология”» (зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации 21.01.2013 № 2664).

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2022 № 810н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при циррозе и фиброзе печени (диагностика и лечение)».

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Таблица 4. Основные факторы риска развития ЛПП [10]

Фактор	Значение фактора для развития ЛПП
Возраст	Определяет восприимчивость к ЛПП, вторичным по отношению к конкретным ЛС, и фенотип ЛПП (например, пожилой возраст — фактор риска ЛПП при приеме изониазида**, молодой возраст — при приеме вальпроевой кислоты** и НПВП)
Женский пол	Более высокий риск ЛПП с ОПН, гепатоцеллюлярного типа ЛПП
Этническая принадлежность	Определяет восприимчивость к ЛПП, вторичным по отношению к отдельным ЛС
Избыточное регулярное употребление алкоголя	Повышает риск ЛПП, связанных с отдельными ЛС (изониазид**, галотан**, парацетамол**, дулоксетин, вальпроевая кислота**, анаболические стероиды)
Компоненты метаболического синдрома (НАЖБП, сахарный диабет)	Повышает риск ЛПП, связанных с тамоксифеном**
Хронический гепатит В и С	Повышает риск ЛПП, связанных с антиретровирусной и противотуберкулезной терапией

Таблица 5. Категории экспертной оценки при оценке причинно-следственных связей в диагностике ЛПП (AASLD, 2023) [2]

Оценка причинности	Вероятность (%)	Описание
Определенное без сомнений	Более 95	Четкие и убедительные данные
Весьма вероятное	75–95	Четкие и убедительные данные, но не до конца определенные
Вероятное	50–74	Большинство данных подтверждают причинно-следственную связь
Возможное	25–49	Большинство данных не предполагают причинно-следственной связи, но вероятность остается
Маловероятное	Менее 25	Причинно-следственная связь очень маловероятна, более вероятна альтернативная этиология
Недостаточно данных	Изучается	Отсутствие ключевых данных

Таблица 6. Некоторые противоопухолевые препараты и рекомендации по модификации доз при развитии гепатотоксичности

Препарат	Фармакологический класс препарата, применение	Предостережения	Повышение показателей печеночной панели	Модификация дозы
Селперкатиниб	Ингибиторы протеинкиназ / различные солидные опухоли (легких, щитовидной железы)	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения, затем 1 раз каждый месяц	Серьезные НР со стороны печени в 2,6 % случаев. Повышение АЛТ до G3–4 в 9 % случаев. Повышение АСТ до G3–4 в 8 % случаев. Повышение билирубина до G3–4 в 2 % случаев	АСТ или АЛТ уровня G3–4: воздержаться от дозы до G1 или исходного уровня. Снизить дозу на 2 уровня и контролировать АЛТ/АСТ еженедельно. Увеличить на 1 уровень дозы минимум через 2 нед.
Капматиниб	Ингибиторы протеинкиназ / метастатический немелкоклеточный рак легкого	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения, затем 1 раз каждый месяц	Повышение уровня АЛТ до G3–4 — 8 %, повышение уровня АСТ до G3–4 — 4,9 %	АСТ или АЛТ уровня G3 без повышения билирубина: приостановить прием препарата до восстановления исходного уровня трансаминаз. АСТ или АЛТ уровня G4, присутствуют критерии закона Хая: прекратить прием препарат без возобновления
Энтректиниб	Ингибиторы протеинкиназ / распространенный немелкоклеточный рак легкого	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения, затем 1 раз каждый месяц	Повышение уровня АЛТ до G3–4 — 2,9 %, повышение уровня АСТ до G3–4 — 2,7 %	АЛТ или АСТ уровня G3–4: приостановить прием препарата до восстановления уровня трансаминаз до G1 или исходного уровня, возобновить в той же дозе, если событие G3 разрешилось в течение 4 нед., или возобновить в уменьшенной дозе при повторных повышениях до G3 или G4. При повторяющихся повышениях АЛТ/АСТ до G4, присутствии критериев закона Хая прекратить прием препарата без возобновления
Полатузумаб ведотин**	Прочие моноклональные антитела (CD79b-таргетный конъюгат «антитело — лекарство» / диффузная В-крупноклеточная лимфома)	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня трансаминаз и билирубина	В комбинации с R-СНР повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 10,6 % случаев, преимущественно G1–2, реже G3. G4–5 не наблюдалось. В комбинации с R-СНОР повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 7,3 % случаев	Необходимо воздержаться от введения препарата при уровне билирубина > 1,5 ВГН. Коррекция дозы не требуется при уровне билирубина < 1,5 ВГН и повышении уровня АСТ
Ларотректиниб	Ингибиторы протеинкиназ / солидные опухоли со слиянием генов NTRK без мутации резистентности, метастатические без возможности хирургической резекции, без удовлетворительных альтернативных методов лечения	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ каждые 2 нед. в течение первого месяца лечения, затем 1 раз ежемесячно и по показаниям	Повышение уровня АЛТ и АСТ уровня G1 наблюдается в 18 и 19 % случаев соответственно, уровня G2 — 5 % случаев, G3–4 — до 3 % случаев.	Необходимо снизить начальную дозу на 50 % у пациентов с ЦП класса В и С по Чайлду — Пью. Необходимо приостановить применение и изменить дозировку препарата под контролем лабораторных показателей или навсегда прекратить прием препарата в зависимости от степени тяжести гепатотоксичности

Окончания таблицы 6. Некоторые противоопухолевые препараты и рекомендации по модификации доз при развитии гепатотоксичности

Препарат	Фармакологический класс препарата, применение	Предостережения	Повышение показателей печеночной панели	Модификация дозы
Биниметиниб	Ингибиторы протеинкиназ / совместно с ингибитором серинтреонинкиназы B-Raf (BRAF), нерезектабельная или метастатическая меланома с мутациями BRAF V600E или V600K	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня показателей печеночной панели до, во время лечения и при наличии показаний	В комбинации с энко- рафенибом АЛТ повы- шалась до G3–4 в 6 % случаев, АСТ — до G3–4 в 2,6 %. ЩФ — до G3–4 в 0,5 % случаев	При повышении АЛТ и АСТ до уровня G2 коррек- ции терапии не требуется; если в течение 2 нед. не на- ступает улучшение, прекра- тить лечение до улучшения состояния до G0–1 или до уровня, предшествующего лечению / базового, а затем возобновить в той же дозе. Повышение уровня АСТ или АЛТ G3–4: при первом случае G3–4 (или рецидиве G2) приостановить лечение на ≤4 нед.; если уровень трансаминаз снизится до G0–1 или до уровня, предшествующего лечению / базового, возобновить в той же дозе; если улучшения не будет, отменить препарат. При повторных событиях рассмотреть возможность постоянного прекращения лечения. Для пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуемая доза составля- ет 30 мг 2 раза в сутки
Абемаци- клиб**	Ингибиторы протеин- киназ / распростра- ненный или метастати- ческий рак молочной железы (HR ⁺ , HER ⁻)	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина перед началом терапии каждые 2 нед. в течение первых 2 мес., ежемесячно в течение следующих 2 мес. и затем в соответствии с клиническими показаниями	Повышение уровня АЛТ и АСТ до G3–4 при применении в комбина- ции с фулвестрантом наблюдалось в 6,1 и 4,2 % случаев соответственно	При повышении АЛТ и АСТ до G1–2 коррекция доз не требуется. При повышении АЛТ и АСТ до G3 — отмена препарата до восстановления уровня трансаминаз до G0–1 или до уровня, предше- ствующего лечению / базового, затем возобновить прием в уменьшенной до предше- ствующего уровня дозе. Повышение АЛТ и АСТ до G4 или присутствуют критерии закона Хая — прекратить прием препарата без возобновления

Примечание: НР — нежелательные реакции; ВГН — верхняя граница нормы.

Таблица 7. Эффективность гепатотропных препаратов (A05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в лечении и профилактике ЛПП

Эффективность #ацетилцистеина** в лечении ЛПП [206, 207, 427–433]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Анальгетики и антипиретики (N02B)	Парацетамол** (1 ККИ [Keays, 1991], 4 СО [Chiew, 2018, Stine, 2016, Licata, 2022, Buckley, 2007])	
2	Противогрибковые препараты системного действия (J02)		Кетоконазол (1 СО [Niu, 2022])
3	Противоопухолевые препараты (L01)		Циклофосфамид**, бусульфан**, флударабин** ¹ (1 РКИ [Barkholt, 2008]), меркаптопурин** (1 РКИ [van Asseldonk, 2024])
4	Иммунодепрессанты (L04)		Имуноглобулин анти-тимоцитарный** (1 РКИ [Barkholt, 2008]); азатиоприн**
5	Препараты для лечения заболеваний сердца (C01)		Амиодарон** (1 СО [Jaiswal, 2018])
Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СО — систематический обзор; 1 — в комбинации с лучевой терапией, аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.			
Эффективность #ацетилцистеина** в профилактике ЛПП [411, 434–437]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пипразинамид**, этамбутол** (2 РКИ [Baniasadi, 2010, Farazi, 2015]; 1 МА [Singh, 2020]); противотуберкулезные препараты (2 РКИ [Ahmed, 2020, Sukumaran, 2023])	—
Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; МА — метаанализ.			
Эффективность #левокарнитина в лечении ЛПП [218, 438]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противоэпилептические препараты (N03)	Вальпроевая кислота** (1 РКИ [Tincu, 2016], 1 СО [Perrott, 2010])	—
Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СО — систематический обзор.			
Эффективность #левокарнитина в профилактике ЛПП [439]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пипразинамид**, этамбутол** (1 РКИ [Hatamkhani, 2014])	—
Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; РКИ — рандомизированное клиническое исследование.			
Эффективность #УДХК** в лечении ЛПП [224, 227, 229, 231, 430, 440–443]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Цефтриаксон** (1 ККИ [Овчаренко 2013]); азитромицин** [Stepanov, 2021]; противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Борзакова, 2012, Борзакова, 2016]); амоксициллин + клавулановая кислота**, рифампицин**, изониазид**, пипразинамид** [Bessone, 2024]	Амоксициллин + клавулановая кислота** (2 СО [Niu, 2022, Robles-Díaz, 2022]); Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]** (1 СО [Niu, 2022])

Продолжение таблицы 7. Эффективность гепатотропных препаратов (A05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в лечении и профилактике ЛПП

2	Противогрибковые препараты системного действия (J02)		Тербинафин (1 CO [Robles-Díaz, 2022])
3	Противоопухолевые препараты (L01)		Пембролизумаб**, брентуксимаб ведотин** (1 CO [Robles-Díaz, 2022])
4	Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H), половые гормоны и модуляторы функции половых органов (G03), анаболические стероиды (A14A)		Тестостерон**, нандролон**, тиамазол**, флутамид** (1 CO [Robles-Díaz, 2022])
5	Антигипертензивные средства (C02)		Бозентан** (1 CO [Robles-Díaz, 2022])
6	ЛС, влияющие на нервную систему (N)		Галоперидол**, амитриптилин**, фенитоин**, сертралин** (1 CO [Robles-Díaz, 2022])
7	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A)		Напроксен (1 CO [Robles-Díaz, 2022])
8	Иммунодепрессанты (L04)	Метотрексат** (1 РКИ [Максимова, 2015])	—
9	Бифосфонаты (M05BA)		Ибандроновая кислота (1 CO [Robles-Díaz, 2022])

Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СО — систематический обзор.

Эффективность #УДХК** в профилактике ЛПП [444–447]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Амоксициллин**, кларитромицин** (1 РКИ [Андреев, 2020])	
2	Противоопухолевые препараты (L01); кортикостероиды системного действия (H02A)	Винкристин**, даунорубин**, аспарагиназа**, циклофосфамид**, цитарабин**, меркаптопурин**, метотрексат**, этопозид**, иматиниб**, метилпреднизолон**, дексаметазон** (1 РКИ [Mohammed Saif, 2012]); преднизолон**, доксорубин**, винкристин**, аспарагиназа**, метотрексат** (1 ККИ [Скрипник, 2020]);	Меркаптопурин** (2 РКИ [Mohammed Saif, 2012, Bordbar, 2018]); преднизолон** (1 ККИ [Скрипник, 2020], 2 РКИ [Bordbar, 2018])
3	Противоэпилептические препараты (N03)	Вальпроевая кислота** (1 РКИ [Shahramanian, 2020])	—
4	Ингибиторы протонного насоса (A02BC); препараты для лечения угревой сыпи системного действия (D10B)	Эзомепразол** (1 РКИ [Андреев, 2020]); изотретиноин (1 РКИ [Леденцова, 2020])	—

Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СО — систематический обзор.

Эффективность адемтионина** в лечении ЛПП [239, 241, 245, 247, 248, 448–451]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол**, стрептомицин**, протионамид**, цикloserин**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин**, ципрофлоксацин**, канамицин**, амикацин**, рифабутин** (1 ККИ [Суханов, 2012, Суханов, 2013а, Суханов, 2013б]); противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Суханов, 2013в])	—

Продолжение таблицы 7. Эффективность гепатотропных препаратов (A05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в лечении и профилактике ЛПП

2	Противоопухолевые препараты (L01)	Доксорубин**, циклофосамид**, фторурацил**, винкристин**, паклитаксел**, карбоплатин**, этопозид**, метотрексат**, цисплатин**, цитарабин**, прокарбазин**, ритуксимаб**, бортезомиб** (1 СО [Noureddin, 2020]; 1 НП [Снеговой, 2015]); неуточненные (1 ККИ [Кляритская, 2013]); оксалиплатин**, иринотекан**, фторурацил**, циклофосамид**, метотрексат** (1 НКИ [Santini, 2003])	—
3	Иммунодепрессанты (L04); кортикостероиды системного действия (H02A)	Циклоспорин**, лефлуномид**, бетаметазон**, дексаметазон** (1 СО [Noureddin, 2020]); метотрексат**, кортикостероиды системного действия (1 НКИ [Perlamutrov, 2014])	—
4	Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H), половые гормоны и модуляторы функции половых органов (G03), анаболические стероиды (A14A)	Неуточненные (1 ККИ [Кляритская, 2013])	—

Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование; НКИ — нерандомизированное клиническое исследование; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СО — систематический обзор; НП — наблюдательная программа.

Эффективность #адеметионина в профилактике ЛПП [242, 265, 395, 409, 410, 452, 453]**

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Противоопухолевые препараты (L01)	Цитарабин**, антрациклины и родственные соединения, этопозид** (1 ККИ [Скрышник, 2019]); флударабин**, циклофосамид**, ритуксимаб**, бендамустин**, винкристин**, преднизолон** (1 ККИ [Скрышник, 2020]); бевацизумаб**, оксалиплатин**, капецитабин**, фторурацил** (НКИ [Vincenzi, 2011, 2012, 2018])	Бевацизумаб**, оксалиплатин** (1 СО [Benić, 2022])
2	Иммунодепрессанты (L04)	Метотрексат** (1 ККИ [Угрюмова, 2010])	—

Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Эффективность фосфолипидов в лечении ЛПП [253, 254, 410, 454]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Противотуберкулезные препараты (1 ККИ [Liu, 2021]; 1 МА [Li, 2023])	—
2	Кортикостероиды системного действия (H02A)	Метилпреднизолон** (1 ККИ [Пальгова, 2017])	—
3	Половые гормоны и модуляторы функции половых органов (G03)	Гестагены, эстрогены, гонадотропин хорионический** (1 ККИ [Пальгова, 2017])	—
4	Противоэпилептические препараты (N03)	Фенитоин**, фенобарбитал** (1 ККИ [Hisanaga, 1980])	—

Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование; МА — метаанализ.

Эффективность орнитина в лечении ЛПП [261, 262, 265, 452, 455–459]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП) для которых показан положительный эффект	—
---	---------------------------	---	---

Продолжение таблицы 7. Эффективность гепатотропных препаратов (А05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в лечении и профилактике ЛПП

1	Противоопухолевые препараты (L01)	Циклофосфамид**, бортезомиб**, дексаметазон** (1 РКИ [Скрипник, 2018]); антиметаболиты, соединения платины, алкилирующие средства, антрациклины и родственные соединения, таксаны, алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества (1 НКИ [Scheller, 1998]); неутонченные (2 НКИ [Ларионова, 2009, Максимова, 2018], 1 СНКИ [Солдатова, 2022]); соединения платины, таксаны, антрациклины и родственные соединения (1 НКИ [Мацисевская, 2011]); циклофосфамид**, бортезомиб** (1 СНКИ [Скрипник, 2018])	—
2	ЛС, влияющие на нервную систему (N)	Клозапин (1 ККИ [Слюндин, 2010]); психолептики (1 ККИ [Остапенко, 2006])	—
Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СНКИ — сравнительное нерандомизированное клиническое исследование; НКИ — несравнительное клиническое исследование.			
Эффективность фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** в лечении ЛПП [247, 248, 277, 460–462]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол**, протионамид**, цикloserин**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин**, ципрофлоксацин**, канамицин**, амикацин**, рифабутин** (1 ККИ [Суханов, 2013a]); противотуберкулезные препараты (2 РКИ [Суханов, 2013b], 2 ККИ [Суханов, 2009, Шевырева, 2012]); антибактериальные препараты системного действия (1 ККИ [Павлов, 2025])	—
2	Противовирусные препараты системного действия (J05)	Противовирусные препараты прямого действия [для лечения ВИЧ-инфекции] (1 ККИ [Шевырева, 2012])	—
3	Противоопухолевые препараты (L01)	Доцетаксел**, цисплатин**, фторурацил** ¹ (1 ККИ [Иванова, 2023])	—
4	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A)	НПВП (1 РКИ [Павлов, 2025])	—
Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; ¹ — в комбинации с лучевой терапией.			
Эффективность фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** в профилактике ЛПП [270, 278, 282, 284, 381, 463, 464]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, рифабутин**, рифапентин, пиразинамид**, этамбутол**, стрептомицин**, канамицин**, амикацин**, капреомицин**, левофлоксацин**, моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, протионамид**, этионамид**, бедаквилин**, линезолид**, цикloserин**, теризидон**, аминосалициловая кислота**, деламанид** (1 РКИ [Волчегорский 2016]); противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Коломиец, 2019])	—

Продолжение таблицы 7. Эффективность гепатотропных препаратов (A05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в лечении и профилактике ЛПП

2	Противоопухолевые препараты (L01)	Фторурацил**, доксорубин**, циклофосфамид** (1 ККИ [Конопацкова, 2015]); этопозид**, цисплатин**, циклофосфамид**, доксорубин** (1 ККИ [Черенков, 2013]); цисплатин**, карбоплатин**, доксорубин**, циклофосфамид** (1 РКИ [Бондаренко, 2020]); FOLFOX ¹ , XELOX ² , CF ³ , DCF ⁴ , XP ⁵ (1 ККИ [Дрогомирецкая, 2018]); FOLFOX ¹ , FOLFIRI ⁶ (кальция фолинат**, фторурацил**, иринотекан**) (1 ККИ [Конопацкова, 2016]); фторурацил**, цисплатин**, метотрексат** ⁷ (1 ККИ [Матякин, 2013]); неуточненные (1 РКИ [Туманян, 2022])	—
3	ЛС, влияющие на нервную систему (N)	Севوفлуран**, ропивакаин**, лидокаин**, мидазолам**, фентанил**, нефопам (1 РКИ [Туманян, 2022]); галоперидол**, трифлуоперазин** (1 ККИ [Филиппова, 2019])	—
4	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A)	НПВП (1 РКИ [Туманян, 2022])	—

Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; ¹ — кальция фолинат** + фторурацил** + оксалиплатин**, ² — капецитабин** + оксалиплатин; ³ — цисплатин** + фторурацил**, ⁴ — доцетаксел** + цисплатин** + фторурацил**, ⁵ — капецитабин** + цисплатин**, ⁶ — кальция фолинат** + фторурацил** + иринотекан**, ⁷ — в комбинации с лучевой терапией.

Эффективность #бициклола в лечении ЛПП [290, 291, 293, 296]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины (1 РКИ [Tang, 2022], 1 CO [Niu, 2021]); противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Tang, 2022], 1 CO [Niu, 2021])	—
2	Противоопухолевые препараты (L01)	Неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	—
3	Иммунодепрессанты (L04)	Неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	—
4	Гормональные контрацептивы системного действия (G03A), анаболические стероиды (A14A)	Гормональные контрацептивы системного действия, анаболические стероиды (1 РКИ [Tang, 2022])	—
5	Гиполипидемические средства (C10)	Аторвастатин**, симвастатин**, (1 РКИ [Naiqiong, 2017], 1 CO [Niu, 2021]); неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	—
6	ЛС, влияющие на нервную систему (N)	Неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	—

Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СО — систематический обзор.

Эффективность #бициклола в профилактике ЛПП [290, 292, 294]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол** (1 РКИ [Chu, 2015], 1 CO [Niu, 2021])	—
2	Противоопухолевые препараты (L01)	FOLFOX ¹ , XELOX ² , CNOP ³ , доцетаксел**, паклитаксел**, гемцитабин**, иринотекан**, этопозид** (1 РКИ [Li, 2014], 1 CO [Niu, 2021])	—

Окончание таблицы 7. Эффективность гепатотропных препаратов (A05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в лечении и профилактике ЛПП

3	Кортикостероиды системного действия (H02A)	Преднизолон** (1 РКИ [Li, 2014], 1 СО [Niu, 2021])	—
Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; СО — систематический обзор; ¹ — кальция фолилат**, фторурацил**, оксалиплатин**; ² — капецитабин**, оксалиплатин**; ³ — циклофосфамид**, доксорубин**, винкристин**, преднизолон**.			
Эффективность морфолиния тиазотата в лечении ЛПП [304]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Противотуберкулезные препараты (1 НКИ [Шовкун, 2013])	—
Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; НКИ — нерандомизированное клиническое исследование.			
Эффективность #морфолиния тиазотата в профилактике ЛПП [303–305, 465]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Антибактериальные препараты системного действия (1 НКИ [Гречканев, 2012]); противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Шовкун, 2025]; 1 НКИ [Шовкун, 2013])	—
2	Противоопухолевые препараты (L01)	Доксорубин**, циклофосфамид**, винкристин**, ритуксимаб** (1 НКИ [Кольцов, 2023])	—
3	Антигистаминные средства системного действия (R06)	Антигистаминные средства системного действия (1 НКИ [Гречканев, 2012])	—
4	Антитромботические средства (B01)	Антиагреганты кроме гепарина (1 НКИ [Гречканев, 2012])	—
Примечание: ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; НКИ — нерандомизированное клиническое исследование.			

Таблица 8. Критерии больницы Королевского Колледжа при ЛПП [182]

ОПН, вызванная парацетамолом**	Непарацетамоловая ОПН других
Артериальное рН < 7,3 или	МНО > 6,5 или
3 из 3 критериев: — МНО > 6,5; — сывороточный креатинин > 300 мкмоль/л; — печеночная энцефалопатия (степени III или IV)	3 из 5 критериев: — возраст < 11 или > 40 лет; — сывороточный билирубин > 300 мкмоль/л; — время от начала желтухи до комы > 7 дней; — МНО > 3,5; — лекарственная токсичность независимо от того, была ли она причиной острой печеночной недостаточности

Прогностические модели

1. Прогностическая модель группы по ОПН — Acute liver failure study group (ALFSG) для прогнозирования 21-дневной выживаемости без трансплантации (transplant-free survival, TFS) у пациентов с ОПН [180]

Log-шансы TFS = 2,67 – 0,95 (энцефалопатия) + 1,56 (этиология) – 1,25 (использование вазопрессоров) – 0,70 (билирубин) – 1,35 (МНО),

где печеночная энцефалопатия стадия 1–2 – 0, стадия 3–4 – 1, этиология: 1 – известна (парацетамол**/беременность/ишемия/HAV), 0 – другое.

Модель преобразовывается в прогнозируемую вероятность TFS с помощью следующей формулы:

Прогнозируемая TFS = $1/(1 + e^{(-1 \cdot \text{Log шансы TFS})})$.

Прогноз > 20 % вероятности TFS является показанием для постановки в лист ожидания трансплантации печени.

2. Прогностическая модель MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

$MELD = (0,957 \times \ln(\text{креатинин сыворотки, мг/дл} \times 88,4^1) + 0,378 \times \ln(\text{билирубин сыворотки, мг/дл} \times 117,104^2) + 1,120 \times \ln(MHO) + 0,643) \times 10$ (при проведении гемодиализа как минимум дважды за последние 7 дней креатинин равняется 4,0 мг/дл),

где $\ln$ — натуральный логарифм; МНО — международное нормализованное отношение; 1 — коэффициент пересчета креатинина из мг/дл в мкмоль/л; 2 — коэффициент пересчета билирубина из мг/дл в мкмоль/л.

Значения < 1 мг/дл ($< 88,4$ мкмоль/л креатинина и $< 17,104$ мкмоль/л билирубина) принимаются равными 1.

Интерпретация: для ЛПП неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD > 19 .

Показатели степени срочности трансплантации (в соответствии с критериями UNOS)

Статус 1: острая печеночная недостаточность у взрослых, острая или хроническая недостаточность у ребенка (менее 18 лет) с ожидаемым прогнозом жизни без трансплантации печени менее 7 дней при нахождении в палате ОРИТ.

Статус 2А: хроническое заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни без трансплантации печени менее 7 дней при нахождении в ОРИТ.

Статус 2В: пребывание в ОРИТ не менее 5 дней по поводу острой печеночной недостаточности.

Статус 3: необходимость постоянного пребывания в стационаре.

Таблица 9. Определение статуса неотложности пациентов в листе ожидания трансплантации печени (по UNOS)

Статус 1	Острая печеночная недостаточность	Пациенты с острой печеночной недостаточностью, или пациенты с первичной дисфункцией трансплантата или тромбозом печеночной артерии, развившимся в первые недели после трансплантации, или дети с декомпенсированным ЦП, требующие постоянного нахождения в отделении интенсивной терапии
Статус 2А	Декомпенсированное заболевание печени и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней	Балл по шкале СТР (Child — Turcotte — Pugh) ≥ 10 , нахождение в отделении интенсивной терапии и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней
Статус 2В	Декомпенсированное хроническое заболевание печени	Балл по шкале СТР 7–10 в сочетании с рефрактерными к лечению осложнениями синдрома портальной гипертензии или наличием гепатоцеллюлярной карциномы следующих параметров: 1 очаг до 5 см или ≤ 3 очагов до 3 см каждый при отсутствии признаков метастазирования
Статус 3	Стабильное хроническое заболевание печени	Балл по шкале СТР ≥ 7

Приложение Б
Алгоритмы действий врача

1

Подозрение на ЛПП

Анамнез, физикальный осмотр

Общий (клинический) анализ крови
Анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общ. билирубин и его фракций, альбумин), определение МНО / протромбинового времени)
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
Определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК (ANA на клет. линии Hep-2, ANA)

Гепатоцеллюлярный тип Смешанный тип Холестатический тип

Определение коэффициента R

Исследования 1-й линии
Опред. антител класса M (anti-HAV IgM) к вирусу гепатита A (Hepatitis A virus), антигена (Hbs-Ag) вируса гепатита B (Hepatitis B virus), суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови
Исследование уровня иммуноглобулина G в крови, определение содержания антител к антигенам мышечной ткани (АГМА), антител к антигенам ядра клетки и ДНК (ANA на клет. линии Hep-2, ANA) в крови
Определение активности креатининазы в крови (при АСТ>АЛТ)
Исследования 2-й линии (отдельным пациентам)
Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), опред. содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (IgA)
Опред. РНК вируса гепатита C (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, антител класса M (anti-HCV IgM) и G (anti-HCV IgG) к вирусу гепатита E (Hepatitis E virus) в крови, РНК вируса гепатита E (Hepatitis E virus) методом ПЦР в фекалиях
Опред. антител класса M (IgM) и антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови, антител класса M (IgM) и G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella – Zoster virus) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, антител класса M (IgM) и класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна – Барр (Epstein – Barr virus) в крови, антител класса G (IgG) к ранним белкам (ЕА) вируса Эпштейна – Барр (Epstein – Barr virus) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна – Барр (Epstein – Barr virus) в крови
Исследование насыщения трансферрина железом, уровня ферритина, уровня церулоплазмينا в крови, исследование уровня меди в моче (суточная экскреция)
Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
Биопсия печени под контролем ультразвукового исследования, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пункционной биопсии печени

Исследования 1-й линии
Определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови (AMA)
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография
Исследования 2-й линии (отдельным пациентам)
Эндоскопическая панкреатобилиарная зоны
Биопсия печени под контролем ультразвукового исследования, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пункционной биопсии печени

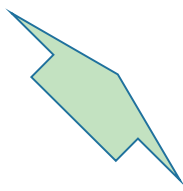
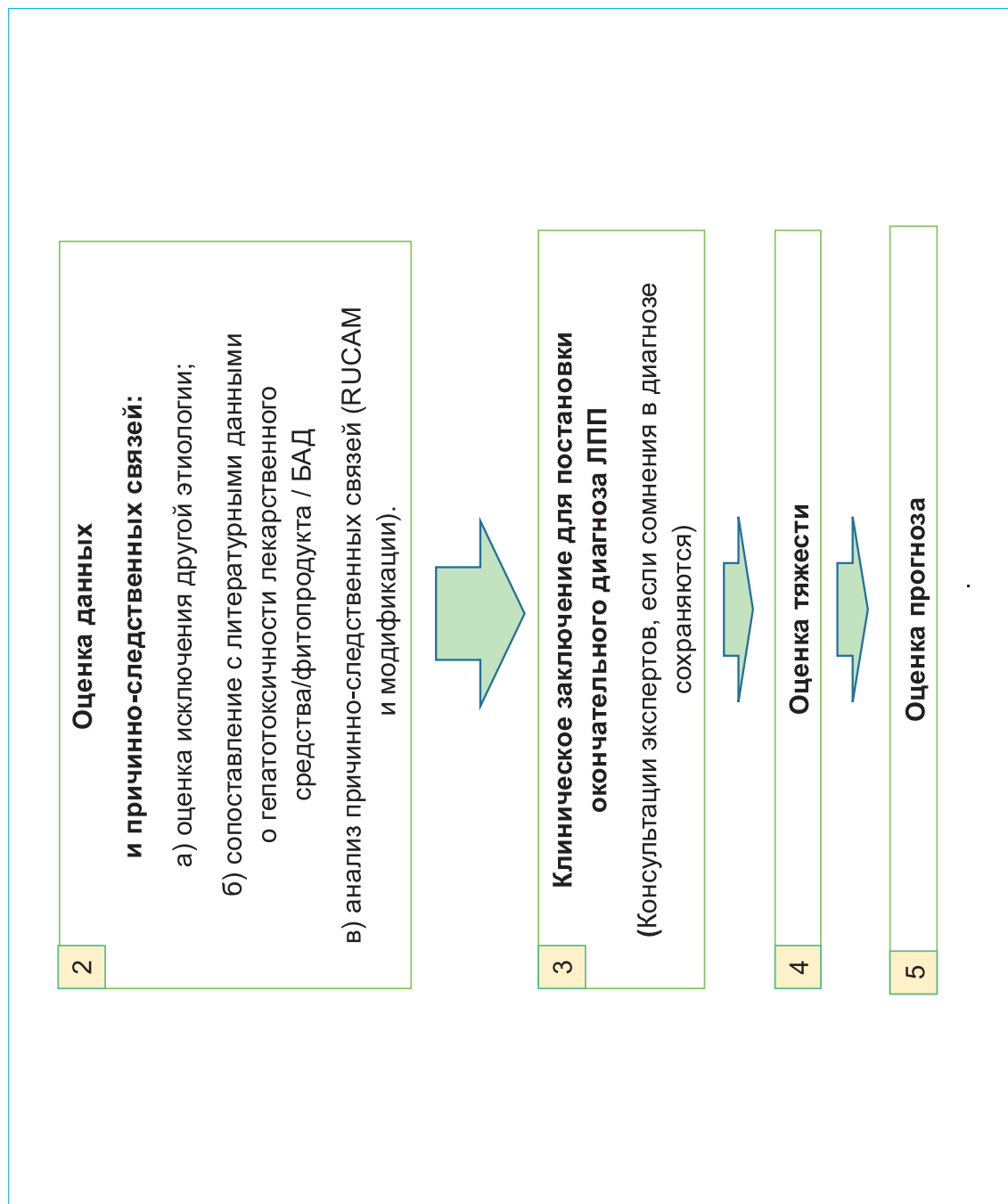


Рисунок 1. Алгоритм действий при подозрении на ЛПП

Примечание: АГМА — антигладкомышечные антитела; AMA — антимитохондриальные антитела; МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография; нРИФ — непрямой метод реакции иммунофлуоресценции; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ТТГ — тиреотропный гормон; ЭУС — эндоскопическая панкреатобилиарная зоны; УЗДГ — ультразвуковая доплерография; КТ — компьютерная томография.



Продолжение рисунка 1. Алгоритм действий при подозрении на ЛПП

Примечание: АГМА – антигладкомышечные антитела; АМА – антимитохондриальные антитела; МРХПГ – магнитно-резонансная холангио-панкреатография; нРИФ – непрямой метод реакции иммунофлуоресценции; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ТТГ – тиреотропный гормон; ЭУС – эндосонография панкреатобилиарной зоны; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; КТ – компьютерная томография.

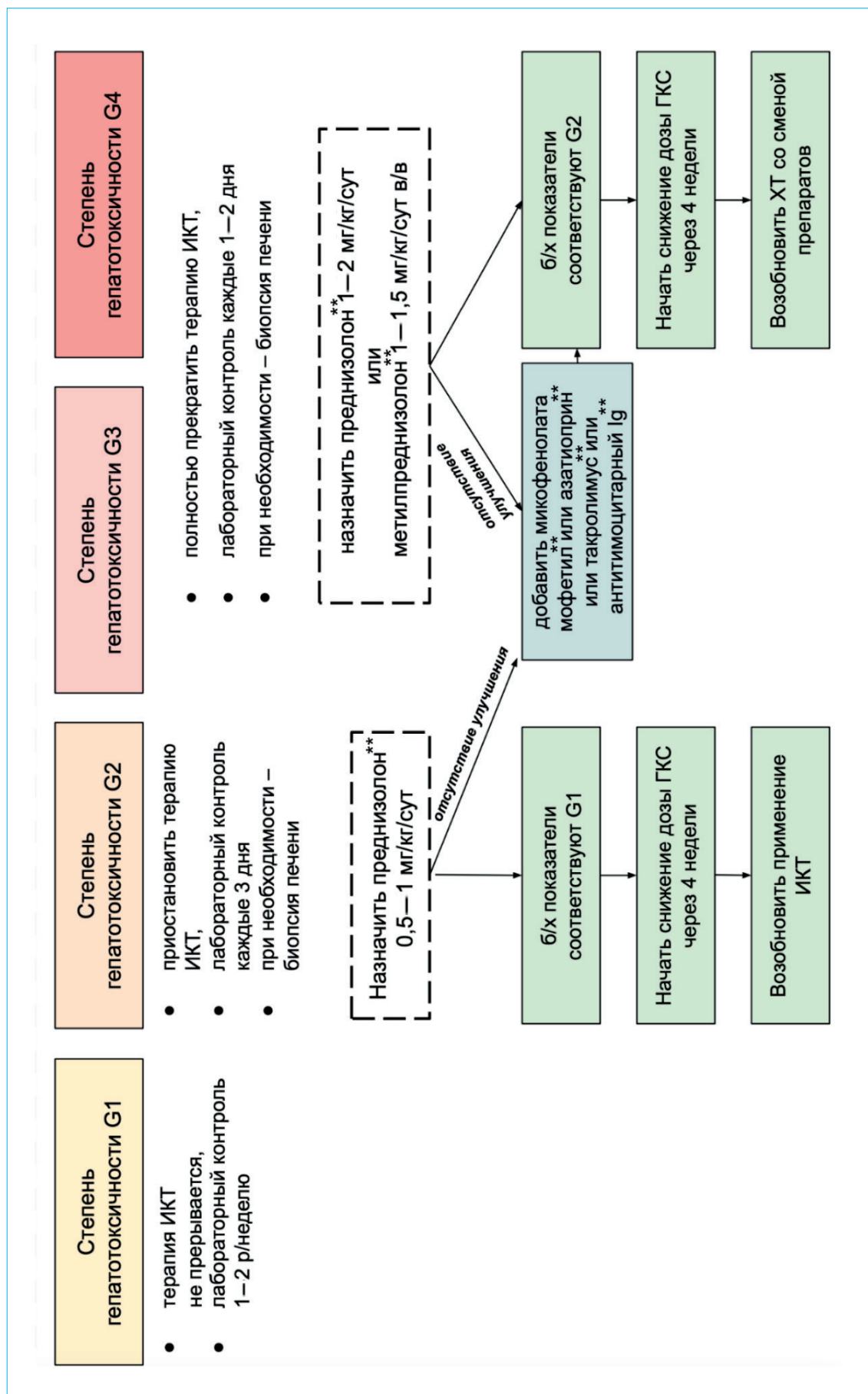


Рисунок 2. Тактика лечения гепатотоксичности, ассоциированной с применением ИКТ (Практические рекомендации RUSSCO 2024 с изменениями)
Примечание: ГКС – глюкокортикоиды; ИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек; б/х – биохимический; ХТ – противоопухолевая химиотерапия.

Приложение В

Информация для пациента

В случае необходимости или собственного желания пациента приема каких-либо лекарственных препаратов, в том числе фитопрепаратов и БАД, необходимо проконсультироваться с врачом. Самостоятельный прием подобного рода медикаментов и пищевых добавок может быть очень опасным. Самостоятельное изучение инструкции по применению лекарственных средств часто не оказывает помощи пациенту в этом вопросе, поскольку этот документ может содержать неполную либо непонятную для некомпетентного в медицине лица информацию.

Также необходимо консультироваться с врачом при необходимости приема одновременно нескольких лекарственных препаратов, поскольку эта ситуация усиливает риск развития лекарственного поражения печени. Необходимо помнить, что потенциально смертельным вследствие развития острой печеночной недостаточности может стать прием больших доз такого широко распространенного жаропонижающего препарата, как парацетамол**.

Следует незамедлительно сообщать о развитии любых симптомов, появившихся на фоне или вскоре после приема новых лекарственных средств или биодобавок. Должны особенно насторожить следующие симптомы: желтушное окрашивание склер, ощущение боли/дискомфорта в животе, тошнота/рвота, зуд кожных покровов, появление светлого кала и темный цвет мочи, лихорадка, выраженная слабость. Самолечение в случаях появления симптоматики недопустимо и может быть очень опасным.

Приложение Г1–ГN

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1

Шкала RUCAM для количественной оценки причинно-следственной связи в случаях предполагаемого ЛПП [147]

Название на русском языке: —

Оригинальное название (если есть):

Шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Science/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

1. *Danan G., Benichou C.* Causality assessment of adverse reactions to drugs — I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323–30. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6

2. *Benichou C., Danan G., Flahault A.* Causality assessment of adverse reactions to drugs — II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1331–6. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90102-7

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: используется для количественной оценки причинно-следственной связи в случаях предполагаемого ЛПП.

Содержание (шаблон): учитывает клинические и биохимические данные, оценку вероятности других заболеваний печени и пробу с повторным назначением препарата. **Состоит из двух частей, заполняется та часть, которая соответствует тому или иному лабораторному типу в соответствии с показателем R.**

А. Обновленная шкала RUCAM для гепатоцеллюлярного повреждения

Признаки гепатоцеллюлярного повреждения печени	Балл
1. Временной интервал между началом приема лекарственных препаратов (ЛП) / растительных средств (РС) и началом реакции: • 5–90 (повторное назначение: 1–15 дней); • <5 или >90 (повторное назначение: >15 дней). Альтернативно: время начала от прекращения ЛП/РС; • ≤15 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >15 дней)	+2 +1 +1
2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛП/РС. Доля различий между пиком АЛТ и верхней границей нормы (ВГН): • снижение ≥ 50 % за 8 дней; • снижение ≥ 50 % за 30 дней; • нет данных или дальнейшее использование ЛП/РС; • снижение ≥ 50 % после 30 дней; • снижение < 50 % после 30 дней или повторное повышение	+3 +2 0 0 –2
3. Факторы риска: • употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день, >2 для женщин, >3 для мужчин); • употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин); • возраст ≥ 55 лет; • возраст < 55 лет	+1 0 +1 0
4. Сопутствующие ЛП/РС: • нет или нет данных; • сопутствующий прием ЛП/РС, не связанный с началом реакции; • сопутствующий прием ЛП/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; • сопутствующий прием ЛП/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП. Наличие данного признака отменяет предыдущие баллы, набранные в этом пункте; • сопутствующий прием ЛП/РС с доказанной ролью в этом случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами)	0 0 –1 –2 –3
5. Поиск альтернативных причин. Группа I (7 причин): • инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM; • инфекция вирусом гепатита В (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК; • инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК; • инфекция вирусом гепатита Е: анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; • УЗИ / цветное доплеровское УЗИ сосудов печени / эндосонография / КТ / МРТ гепатобилиарной системы; • злоупотребление алкоголем (АСТ/АЛТ≥2); • острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания). Группа II (5 причин): • осложнения основного заболевания (заболеваний), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени; • инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изменения титра антител: – цитомегаловирус (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG); – вирус Эпштейна – Барр (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG); – вирус простого герпеса (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG); – вирус Varicella zoster (ветряной оспы) – VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG)	
Оценка групп I и II: • все причины из групп I и II обоснованно исключены; • обоснованно исключены 7 причин из группы I; • обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I; • обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I; • альтернативная причина высоковероятна	+2 +1 0 –2 –3
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛП/РС: • реакция маркирована в инструкции к продукту; • реакция опубликована, но не маркирована в инструкции; • реакция неизвестна	+2 +1 0
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие • двукратное увеличение АЛТ после приема только одного ЛП/РС, при условии, что АЛТ < 5 ВГН перед повторным воздействием; • двукратное увеличение АЛТ после приема ЛП/РС, данного уже во время текущей первичной реакции; • повышение АЛТ, не превышающее ВГН, в тех же условиях, что и при первом назначении; • другие ситуации	+3 +1 –2 0

Б. Обновленная шкала RUCAM для холестатического или смешанного повреждения

Признаки холестатического или смешанного повреждения печени	Балл
1. Временной интервал между началом приема ЛП/РС и началом реакции: • 5–90 дней (повторное назначение: 1–90 дней); • <5 или >90 дней (повторное назначение: >90 дней). Альтернативно: время начала от момента прекращения ЛП/РС: • ≤30 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >30 дней)	+2 +1 +1
2. Изменение уровня ЩФ после прекращения приема ЛП/РС. Процент различий между пиком ЩФ и ВГН: • снижение ≥ 50 % за 180 дней; • снижение < 50 % за 180 дней; • нет данных или дальнейшее использование ЛП/РС	+2 +1 0
3. Факторы риска: • употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: >2 для женщин, >3 для мужчин); • употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин); • беременность; • возраст ≥ 55 лет; • возраст < 55 лет	+1 0 +1 +1 0
4. Сопутствующий прием ЛП/РС: • нет или нет данных; • сопутствующий прием ЛП/РС, не связанный с началом реакции; • сопутствующий прием ЛП/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; • сопутствующий прием ЛП/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; • сопутствующий прием ЛП/РС с доказанной ролью в данном случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами)	0 0 -1 -2 -3
5. Поиск альтернативных причин. Группа I (7 причин): • инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM; • инфекция вирусом гепатита В (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК; • инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-RНК; • инфекция вирусом гепатита Е (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-RНК; • УЗИ / цветное доплерское УЗИ сосудов печени / эндосонография / КТ / МРТ гепатобилиарной системы; • злоупотребление алкоголем (АСТ/АЛТ ≥ 2); • острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания). Группа II (5 причин): • осложнения основного заболевания (заболеваний), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени; • инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изменения титра антител: - цитомегаловирус (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG); - вирус Эпштейна — Барр (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG); - вирус простого герпеса (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG); - вирус Varicella Zoster (ветряной оспы) (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).	
Оценка групп I и II: • все причины из групп I и II обоснованно исключены; • обоснованно исключены 7 причин из группы I; • обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I; • обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I; • альтернативная причина высоковероятна	+2 +1 0 -2 -3
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛП/РС: • реакция маркирована в инструкции к продукту; • реакция опубликована, но не маркирована; • реакция неизвестна	+2 +1 0
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие: • удвоение ЩФ после приема только одного ЛП/РС, при условии, что ЩФ < 2 ВГН перед повторным воздействием; • удвоение ЩФ после приема ЛП/РС, данного уже во время текущей первичной реакции; • повышение ЩФ, не превышающее ВГН, в тех же условиях, что и при первом назначении; • другие ситуации	+3 +1 -2 0

Ключ (интерпретация):

≤ 0 баллов — ЛПП исключено
 1–2 балла — ЛПП маловероятно;
 3–5 баллов — ЛПП возможно;
 6–8 баллов — ЛПП вероятно;
 ≥ 9 баллов — ЛПП с высокой степенью вероятности.

Приложение Г2**Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (CTCAE), версия 5 (от ноября 2017 г.)**

Название на русском языке: Критерии тяжести гепатотоксичности

Национального института рака США (CTCAE), версия 5 (от ноября 2017 г.)

Оригинальное название (если есть): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0, published Nov 2017.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

<https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf>

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: используется для оценки степени тяжести гепатотоксичности при противоопухолевой терапии.

Содержание (шаблон): критерии тяжести основаны на кратности отклонений от ВГН или средних базовых значений показателей состояния печени в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ), а также клинических и инструментальных данных.

Параметр	Степень гепатотоксичности (G)			
	1	2	3	4
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	<2,5 ВГН, если исходные значения были в норме, 2,0–2,5 × исходного значения, если были выше нормы	>2,5–5,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >2,5–5,0 × исходного значения, если были выше нормы	>5,0–20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >5,0–20,0 × исходного значения, если были выше нормы	>20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >20,0 × исходного значения, если были выше нормы
Общий билирубин	<1,5 ВГН, если исходные значения были в норме, >1,0–1,5 × исходного базового значения, если были выше нормы	>1,5–3,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >1,5–3,0 × исходного значения, если были выше нормы	>3,0–10,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >3,0–10,0 × исходного значения, если были выше нормы	>10,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >10,0 × исходного значения, если были выше нормы
Гамма-глутамил-трансфераза (ГГТ)	<2,5 ВГН, если исходные значения были в норме, 1,5–3,0 × исходного значения, если были выше нормы	>2,5–5 ВГН, если исходные значения были в норме, >2,5–5,0 × исходного значения, если были выше нормы	>5–20 ВГН, если исходные значения были в норме, >5,0–20,0 × исходного значения, если были выше нормы	>20 ВГН, если исходные значения были в норме, >20,0 × исходного значения, если были выше нормы
Аспартат-аминотрансфераза (АСТ)	<3,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >1,5–3,0 × исходного значения, если были выше нормы	>3,0–5,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >3,0–5,0 × исходного значения, если были выше нормы	>5,0–20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >5,0–20,0 × исходного значения, если были выше нормы	>20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >20,0 × исходного значения, если были выше нормы
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ)	<3,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >1,5–3,0 × исходного значения, если были выше нормы	>3,0–5,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >3,0–5,0 × исходного значения, если были выше нормы	>5,0–20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >5,0–20,0 × исходного значения, если были выше нормы	>20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >20,0 × исходного значения, если были выше нормы

Окончание таблицы. Степень гепатотоксичности

Параметр	Степень гепатотоксичности (G)			
	1	2	3	4
Печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (хлопающий тремор), умеренная энцефалопатия, ограничение самообслуживание	Тяжелая печеночная энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижена скорость портального кровотока	Ретроградный кровоток, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)/ асцит	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

Ключ (интерпретация): степень гепатотоксичности присваивается по наихудшему показателю.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний.

Контактная информация: drapkina@bk.ru; 101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kraikhelson@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sergey.okovity@pharminnotech.com; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Contact information: drapkina@bk.ru; 101000, Moscow, Petroverginskiy lane, 10, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University; Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: kraikhelson@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University; Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.

Contact information: sergey.okovity@pharminnotech.com; 197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Гречишников Вasilisa Романовна* — аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Хлынова Ольга Витальевна — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: olgakhlynova@mail.ru; 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Гладков Олег Александрович — доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского центра «Эвимед», главный внештатный специалист по химиотерапии Челябинской области.

Контактная информация: gladkovoa@gmail.com; 454048, г. Челябинск, ул. Блюхера, 9В.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1367-2079>

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: deeva_t_a@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).

Contact information: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Vasilisa R. Grechishnikova* — Postgraduate, Teaching Assistant of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

Contact information: olgakhlynova@mail.ru; 614000, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Oleg A. Gladkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Evimed Medical Center; Chief Specialist in Chemotherapy in the Chelyabinsk Region.

Contact information: gladkovoa@gmail.com; 454048, Chelyabinsk, Blukhera str., 9V.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1367-2079>

Tatiana A. Deeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor in the Department of Biological Chemistry, Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).

Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far Eastern State Medical University.

Contact information: sa.alexeenko@gmail.com; 680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

* Автор, ответственный за переписку /Corresponding author

Ахмедов Вадим Адильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: v_akhmedov@mail.ru;
644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке и инновационной деятельности, заведующая кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, руководитель Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Вологжанина Людмила Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ludovica@mail.ru;
614000, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3105-4645>

Голованова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: golovanovaev@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7554-5433>

Глушков Дмитрий Владимирович — врач-терапевт, заведующий лечебно-диагностическим отделением № 3 с функциями приемного отделения университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: Dr.glushenkov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Vadim A. Akhmedov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University.

Contact information: v_akhmedov@mail.ru;
644043, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University.

Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Lyudmila G. Vologzhanina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy N 1, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

Contact information: ludovica@mail.ru;
614000, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3105-4645>

Elena V. Golovanova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine.

Contact information: golovanovaev@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7554-5433>

Dmitry V. Glushenkov — Physician, Head of the Treatment and Diagnostic Department No. 3 with the functions of the Admissions Department of University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).

Contact information: Dr.glushenkov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Игумнова Оксана Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии № 1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: samsonchik88@mail.ru;
614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9870-7132>

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kozlova@inbox.ru;
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Кондрашина Элина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: elalkon@rambler.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>

Лазебник Леонид Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ecgarticle@gmail.com;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-гастроэнтеролог, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Oxana A. Igumnova — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Faculty Therapy No. 1, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

Contact information: samsonchik88@mail.ru;
614000, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9870-7132>

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).

Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Irina V. Kozlova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.

Contact information: kozlova@inbox.ru;
410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Elina A. Kondrashina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Scientific, Clinical, and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology of the Medical Institute, Saint Petersburg State University.

Contact information: elalkon@rambler.ru;
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>

Leonid B. Lazebnik — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Therapy, Faculty of General Medicine, Russian University of Medicine

Contact information: ecgarticle@gmail.com;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Russian University of Medicine.

Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Natalia V. Marchenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Scientific, Clinical, and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Medical Institute, Saint Petersburg State University; Gastroenterologist, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.

Contact information: Dr.marchenko@gmail.com;
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Надинская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Новик Алексей Викторович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anovik@list.ru; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ngma@bk.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Пазенко Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kaboi@rambler.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8932>

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».
Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1278-3746>

Прашнова Мария Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prashnova@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Приходько Вероника Александровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vaprikhodko@rambler.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Maria Yu. Nadinskaia — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).
Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Aleksei V. Novik — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Oncologist, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov.
Contact information: anovik@list.ru; 197758, Saint Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 68.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: ngma@bk.ru; 630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Ekaterina V. Pazenko — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Scientific, Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology of the Medical Institute, Saint Petersburg State University; Gastroenterologist, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: kaboi@rambler.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8932>

Irina Yu. Pirogova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
Contact information: irina_pirogova@inbox.ru; 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1278-3746>

Mariya K. Prashnova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Scientific, Clinical, and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: prashnova@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Veronika A. Prikhodko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University.
Contact information: vaprikhodko@rambler.ru; 197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Саенко Анна Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru; 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Тарасова Лариса Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: Tlarisagast18@mail.ru; 428015, г. Чебоксары, Московский просп., 15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Тихонова Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: jdipisma@mail.ru; 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0981-1083>

Ткаченко Петр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: evgeniytkach@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6829-1241>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Цыганова Юлия Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: aj_00001@mail.ru; 428015, г. Чебоксары, Московский просп., 15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>

Anna A. Saenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University. Contact information: anna-selyanina@mail.ru; 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Larisa V. Tarasova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Contact information: Tlarisagast18@mail.ru; 428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Tatiana A. Tikhonova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology, and Pulmonology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Contact information: jdipisma@mail.ru; 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0981-1083>

Petr E. Tkachenko — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University). Contact information: evgeniytkach@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6829-1241>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University. Contact information: hlinov.doc@yandex.ru; 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Yulia V. Tsyganova — Cand. Sci. (Med.), Docent, I.N. Ulyanov Chuvash State University. Contact information: aj_00001@mail.ru; 428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>

Поступила: 03.12.2025 Принята: 12.01.2025 Опубликована: 26.02.2026
Submitted: 03.12.2025 Accepted: 12.01.2026 Published: 26.02.2026



Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Drug-Induced Liver Injury

Vladimir T. Ivashkin¹, Oksana M. Drapkina², Karina L. Raikhelson^{3,4}, Sergey V. Okovityi^{3,5}, Marina V. Maevskaya¹, Vasilisa R. Grechishnikova^{1*}, Maria S. Zharkova¹, Olga V. Khlynova⁶, Oleg A. Gladkov⁷, Tatiana A. Deeva¹, Sergei A. Alekseenko⁸, Vadim A. Akhmedov⁹, Igor G. Bakulin¹⁰, Natalia V. Bakulina¹⁰, Andrey Yu. Baranovsky³, Lyudmila G. Vologzhanina⁶, Elena V. Golovanova¹¹, Dmitry V. Glushenkov¹, Anastasia I. Dolgushina¹², Oxana A. Igumnova⁶, Konstantin V. Ivashkin¹, Irina V. Kozlova¹³, Elina A. Kondrashina³, Leonid B. Lazebnik¹¹, Igor V. Maev¹¹, Natalia V. Marchenko^{3,14}, Maria Yu. Nadinskaia¹, Aleksei V. Novik¹⁵, Marina F. Osipenko¹⁶, Ekaterina V. Pazenko³, Irina Yu. Pirogova¹⁷, Mariya K. Prashnova³, Veronika A. Prikhodko⁴, Anna A. Saenko¹², Larisa V. Tarasova¹⁸, Tatiana A. Tikhonova¹³, Petr E. Tkachenko¹, Igor B. Khlynov¹⁹, Yulia V. Tsyganova¹⁸

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russian Federation

⁷ Evimed Medical Center, Chelyabinsk, Russian Federation

⁸ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁰ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

¹² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

¹³ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

¹⁴ Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁵ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁶ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁷ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

¹⁸ I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russian Federation

¹⁹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Aim. The clinical guidelines are intended to provide information support for making decisions by gastroenterologists, general practitioners and internists that will improve the quality of medical care for patients with drug-induced liver injury, taking into account the latest clinical data and principles of evidence-based medicine.

Key points. Clinical guidelines contain information about current views on etiology, risk factors and pathogenesis of drug-induced liver injury, peculiarities of its clinical course. Also, the recommendations provide information on current methods of laboratory and instrumental diagnostics, invasive and non-invasive tools for drug-induced liver injury disease and its clinical phenotypes assessment; approaches to its treatment, considering the presence of comorbidities, features of dispensary monitoring and prophylaxis. The information is illustrated with algorithms of differential diagnosis and physician's actions. In addition, there is information for the patient and criteria for assessing the quality of medical care.

Conclusion. Awareness of specialists in the issues of diagnosis, treatment and follow-up of patients with drug-induced liver injury contributes to the timely diagnosis and initiation of treatment, which in the long term will significantly affect their prognosis and quality of life.

Keywords: hepatotoxicity, drug-induced autoimmune-like hepatitis, liver injury, acute liver failure, hepatic encephalopathy, liver panel, liver steatosis, steatohepatitis, dyslipidemia, fatty liver disease, cardiometabolic risk factors, nonalcoholic steatohepatitis

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

For citation: Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Maevskaya M.V., Grechishnikova V.R., Zharkova M.S., Khlynova O.V., Gladkov O.A., Deeva T.A., Alekseenko S.A., Akhmedov V.A., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovsky A.Yu., Vologzhanina L.G., Golovanova E.V., Glushenkov D.V., Dolgushina A.I., Igumnova O.A., Ivashkin K.V., Kozlova I.V., Kondrashina E.A., Lazebnik L.B., Maev I.V., Marchenko N.V., Nadinskaia M.Yu., Novik A.V., Osipenko M.F., Pazenko E.V., Pirogova I.Yu., Prashnova M.K., Prikhodko V.A., Saenko A.A., Tarasova L.V., Tikhonova T.A., Tkachenko P.E., Khlynov I.B., Tsyganova Yu.V. Clinical Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Drug-Induced Liver Injury. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2026;36(1):70–146. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-70-146>

Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества клинической онкологии, Научного сообщества по изучению микробиома человека по лекарственным поражениям печени

V.T. Ивашкин¹, O.M. Драпкина², K.L. Райхельсон^{3,4}, C.B. Оковитый^{3,5}, M.B. Маевская¹, B.P. Гречишников^{1*}, M.C. Жаркова¹, O.B. Хлынова⁶, O.A. Гладков⁷, T.A. Деева¹, C.A. Алексеев⁸, B.A. Ахмедов⁹, I.G. Бакулин¹⁰, H.B. Бакулина¹⁰, A.Yu. Барановский³, L.G. Вологжанина⁶, E.V. Голованова¹¹, D.V. Глушков¹, A.I. Долгушина¹², O.A. Игумнова⁶, K.V. Ивашкин¹, I.B. Козлова¹³, Э.А. Кондрашина³, Л.Б. Лазебник¹¹, И.В. Маев¹¹, H.B. Марченко^{3,14}, M.Yu. Надинская¹, A.V. Новик¹⁵, M.F. Осипенко¹⁶, E.V. Пазенко^{3,4}, И.Ю. Пирогова¹⁷, M.K. Прашнова³, B.A. Приходько⁵, A.A. Саенко¹², Л.В. Тарасова¹⁸, T.A. Тихонова¹³, П.Е. Ткаченко¹, И.Б. Хлынов¹⁹, Ю.В. Цыганова¹⁸

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Российская Федерация

⁷ Медицинский центр «Эвимед», Челябинск, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация

¹⁴ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁷ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

¹⁸ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Российская Федерация

¹⁹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

Цель представления: клинических рекомендаций заключается в обеспечении информационной поддержки для принятия врачами-гастроэнтерологами, врачами общей практики и врачами-терапевтами решений, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи пациенту с лекарственными поражениями печени, с учетом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины.

Основное содержание. Клинические рекомендации содержат информацию о современных представлениях об этиологии, факторах риска и патогенезе лекарственных поражений печени, особенностях их клинического течения. Также в рекомендациях представлена информация об актуальных методах лабораторной и инструментальной, инвазивной и неинвазивной диагностики лекарственных поражений печени и их клинических фенотипов, подходах к их лечению с учетом наличия коморбидностей, особенностей диспансерного наблюдения и профилактики. Приведенная информация проиллюстрирована алгоритмами дифференциального диагноза, действий врача. Помимо этого, присутствует информация для пациента и критерии оценки качества оказания медицинской помощи.

Заключение. Осведомленность специалистов в вопросах диагностики, лечения и наблюдения пациентов с лекарственными поражениями печени способствует своевременной постановке диагноза и инициации лечения, что в отдаленной перспективе будет существенно влиять на их прогноз и качество жизни.

Ключевые слова: гепатотоксичность, лекарственно-индуцированный аутоиммунopodobный гепатит, поражение печени, острая печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, печеночная панель, стеатоз печени, стеатогепатит, дислипидемии, жировая болезнь печени, кардиометаболические факторы риска, неалкогольный стеатогепатит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Маевская М.В., Гречишникова В.Р., Жаркова М.С., Хлынова О.В., Гладков О.А., Деева Т.А., Алексеенко С.А., Ахмедов В.А., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Вологжанина Л.Г., Голованова Е.В., Глушенков Д.В., Долгушина А.И., Игумнова О.А., Ивашкин К.В., Козлова И.В., Кондрашина Э.А., Лазебник Л.Б., Маев И.В., Марченко Н.В., Надинская М.Ю., Новик А.В., Осипенко М.Ф., Пазенко Е.В., Пирогова И.Ю., Прашнова М.К., Приходько В.А., Саенко А.А., Тарасова Л.В., Тихонова Т.А., Ткаченко П.Е., Хлынов И.Б., Цыганова Ю.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества клинической онкологии, Научного сообщества по изучению микробиома человека по лекарственным поражениям печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2026;36(1):70–146. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2026-36-1-70-146>

Terms and definitions

Asymptomatic increase in transaminases is a transient increase in ALT and AST in response to the administering of a new drug, not accompanied by other signs of liver damage, representing an adaptive reaction.

Hepatotoxicity is liver damage caused by foreign substances (xenobiotics), a particular case of which is drug-induced liver injury.

Hy's Law is a prognostic rule formulated by Hy Zimmerman for hepatocellular DILI: an increase in ALT activity > 3 ULN with jaundice (an increase in bilirubin level over 42 $\mu\text{mol/L}$) determines a high (10 % of cases or more) risk of developing acute liver failure with a fatal outcome.

Immune checkpoint inhibitors (ICI) are a class of antitumor drugs (monoclonal antibodies) that target cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) ipilimumab** and others, programmed cell death receptor 1

(PD-1) nivolumab**, pembrolizumab** and others and its ligand (PD-L1) (belong to the ATX group: PD-1/PDL-1 (programmed cell death protein 1/programmed death ligand 1) inhibitors, lymphocyte activating gene-3 (LAG-3).

Immune-mediated adverse reaction is a side effect caused by excessive activation of the immune system during antitumor immunotherapy.

Clinical trial is any study conducted with the participation of a human subject to identify or confirm the clinical and/or pharmacological effects of the study products and/or to identify adverse reactions to the study products and/or to study their absorption, distribution, metabolism and excretion in order to evaluate their safety and/or efficacy.

R coefficient is the ratio of serum ALT/ALT-ULN activity divided by the ratio of serum ALP/ALP-ULN activity. A value of $R \geq 5$ identifies the

hepatocellular type of liver injury, while a value of $R \leq 2$ classifies the cholestatic type of liver injury, and a value of $5 > R > 2$ reflects the mixed type of DILI.

Medication is a substance or mixture of substances used for the prevention, diagnosis, treatment of diseases or modification of physiological functions of the body.

Drug-induced liver injury is liver damage caused by any drug, including small synthetic molecules, biologics, herbal products, herbal and dietary supplements.

Drug interaction is a phenomenon in which the simultaneous use of two or more drugs produces an effect that differs from the effect of each of them individually.

Drug-induced autoimmune-like hepatitis is a liver disease caused by taking medications and mimicking classical autoimmune hepatitis.

Medical rehabilitation is a set of medical and psychological procedures, aimed at the full or partial restoration of impaired and/or compensation for lost functions of an affected organ or body system, maintaining body functions during the completion of an acutely developed pathological process or exacerbation of a chronic pathological process, as well as the prevention, early diagnosis and correction of possible dysfunctions of damaged organs or body systems, prevention and reduction of the degree of possible disability, quality of life improvement, preservation of the patient's ability to work and his social integration into society.

Adverse reaction is an unintended, unfavorable reaction of the organism that may be associated with taking a medication

Acute liver failure is a rapid (less than 26 weeks) and sudden impairment of liver function with the development of hypocoagulation ($\text{INR} > 1.5$) and hepatic encephalopathy in a patient without pre-existing liver disease.

Hepatic encephalopathy is a complex of potentially reversible neuropsychiatric disorders that arise as a result of liver failure and/or portosystemic shunting of blood.

Liver tests or liver panel are blood biochemistry parameters that include ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin, albumin and reflect inflammation, cholestasis, synthetic function.

Patient is an individual who is receiving medical care or who has applied for medical care, regardless of the presence of an illness or condition.

Suspected drug is a substance or mixture of substances for the prevention, diagnosis, treatment of diseases or changes in the physiological functions of the body, the use of which is

associated with the development of drug-induced liver injury.

Causative drug is a substance or mixture of substances for the prevention, diagnosis, treatment of diseases or changes in the physiological functions of the body, the use of which led to the development of drug-induced liver injury.

Clinical Guidelines Development/Update Working Group is a group of specialists who work together and in a coordinated manner to develop/update clinical guidelines and who bear overall responsibility for the results of this work.

Syndrome is a stable set of symptoms with a single pathogenesis.

Condition — changes in the body that occur due to the influence of pathogenic and (or) physiological factors and require medical care.

Mean baseline transaminase values are the mean ALT and AST levels that a patient with underlying liver disease had when drug-induced liver injury developed.

Liver steatosis is an accumulation of fat in the liver, in which lipid accumulation occurs in more than 5 % of hepatocytes.

Steatohepatitis is an accumulation of fat in the liver, accompanied by intralobular inflammation, ballooning degeneration of hepatocytes and the possible development of fibrosis.

Liver transplantation is a surgical procedure, that involves replacing a damaged liver with a whole liver or a part of healthy liver obtained from another person, called a donor.

Severe liver disease is a general term for various conditions in which the liver is significantly damaged and unable to perform its functions.

Level of evidence is the degree of confidence that the effect obtained from the use of a medical intervention is true.

Grade of recommendation is the degree of confidence in the effectiveness of an intervention and that following the recommendation will bring more benefit than harm in a particular situation.

Phenomenon of adaptation (tolerance) is a decrease in the reaction of organism to repeated administration of a drug.

Pharmacodynamics is a section of pharmacology that studies the localization, mechanism of action and pharmacological effects of drugs, the strength and duration of their action.

Pharmacokinetics is a branch of pharmacology that studies how the body absorbs, distributes, metabolizes, and excretes drugs after administration. It describes the processes that occur with drugs in organism, how quickly and in what quantities they enter the blood and tissues, and how long they remain in organism.

Pre-existing liver disease is a liver disease that precedes another liver disease and may influence its course and prognosis.

1. Brief information on a disease or condition (group of diseases or conditions)

1.1. Definition of a disease or condition (group of diseases or conditions)

Drug-induced liver injury (DILI) is a liver damage caused by any drug, including small synthetic molecules, biologics, herbal products and dietary supplements. Damaging agents can target hepatocytes, cholangiocytes, stellate cells, and the sinusoidal endothelium [1, 2].

In Russian-language literature, the term “ЛПД” (could be translated from Russian as Liver Damage due to Medication) is mostly used. The term “drug-induced liver injury” used in English-language literature (“DILI” (“ЛПД” in Russian)) is less common in Russian-language literature [1, 2].

1.2. Etiology and pathogenesis of a disease or condition (group of diseases or conditions)

Etiology

DILI can be caused by a wide range of medications, herbal products and dietary supplements. Various databases on adverse drug reactions, including DILI, exist:

- WHO database Vigibase® (www.who-umc.org);
- European Medicines Agency Database (<http://www.adrreports.eu/en/search.html>);
- Lareb Pharmacovigilance Centre, The Netherlands (<https://www.lareb.nl/en/databank/>);
- Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (<http://www.meddra.org/>);
- Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), Food and Drug Administration (FDA) (<https://diln.org/>);
- The Liver Toxicity Knowledge Base (LTKB), FDA (<https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge>) etc. LiverTox, the DILIN registry (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>), which includes prescription and over-the-counter drugs, a detailed description of the DILI, that they cause (epidemiological data, mechanism of hepatotoxicity, clinical features etc.), is a convenient information resource. Another database, DILIRank, allows to assess the potential of particular drugs to cause DILI and predicts the potential severity of DILI. It currently includes 1,036 drugs (<https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/>

drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset). Currently it includes 1036 drugs.

Pathogenesis

DILI develops through various pathogenetic mechanisms (Table 1), which include:

- Direct, caused by drugs with a direct and predictable dose-dependent effect. This type of damage is most common and can be reproduced in animal models. It typically develops upon reaching high therapeutic or higher doses (specific values may vary for different individuals) after a short latency (1–5 days).
- Idiosyncratic, characteristic of drugs that do not initially have hepatotoxic potential and are not dose dependent. The toxic effect is unpredictable, individual, not reproducible in an animal model, and is usually due to the patient's genetic characteristics. Latency is variable and can last from several days to several months, in some cases, years [3].
- Indirect (mediated) is damage to the liver that is not caused by the direct effect of drug on the organ but develops indirectly (secondarily to the effect of drug on immune response, metabolic processes, other organs and systems, etc.) [4, 5].

Risk factors for DILI

There are no universal risk factors for the development of DILI; they vary depending on the drug used (see also Table 4 in Appendix A3, Section 5.1.1 “Primary Prevention of DILI”).

The following are considered risk factors for the development of DILI.

1. Patient-related factors

- **Age.** Older adults are more susceptible to DILI due to age-related changes in drug metabolism and liver function [6]. The risk of DILI increases with age due to the use of certain medications, such as isoniazid**, amoxicillin + clavulanic acid**, and nitrofurantoin [7]. From a practical perspective, age as a risk factor is important in predicting specific types and phenotypes of DILI. Cholestatic and chronic DILI are more common in older individuals [8, 9]. Conversely, hepatocellular DILI is more common in younger individuals, and the risk of DILI is higher due to valproic acid**, nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs (NSAIDs) [8–10].
- **Gender.** It is believed that women suffer from DILI more often than men, possibly due to hormonal differences and the peculiarities of metabolism of some drugs, but there is no convincing evidence to support this statement. Female gender may be an independent risk factor for the hepatocellular phenotype of DILI with the development of fulminant liver failure (women account for 77–89 %) [11, 12].

Table 1. Mechanisms of DILI (modified from CIOMS (2020)) [4, 5]

Parameters	Direct (hepatotoxic damage)	Idiosyncratic lesion	Indirect (mediated)
Rate of occurrence	High	Low	Intermediate
Dose-related	+	—	—
Predictable	+	—	Occasionally
Reproducibility	+	—	Occasionally
Latency	Fast (days)	Variable (days to months)	Typically delayed (weeks to months)
Implicated drugs (examples)	Paracetamol**, Methotrexate**,	Amoxicillin-clavulanate**, other beta-lactam antibacterial medications (cephalosporins), isoniazid**, nitrofurantoin	Immune checkpoint inhibitors, monoclonal antibodies (anti-CD20), protein kinase inhibitors
Pathologic mechanisms	Dose-dependent hepatotoxicity	Idiosyncratic metabolic or immune response of the host	Indirect effects on the liver or immunity of the host

• *Malnutrition/obesity* [13]. For example, obesity increases the risk of liver damage when using halothane**, and tamoxifen** is a trigger for the development of steatohepatitis and liver fibrosis. The hepatotoxicity of isoniazid** and paracetamol** increases with fasting [14].

• *Genetic predisposition plays* a significant role in idiosyncratic DILI. Some mutations may play a major role in their development if the gene product is crucial for drug metabolism. However, more often there is polygenic susceptibility associated with the influence of genetic factors on the immune response, mitochondrial function, etc. [15]. It has been proven that some genetic variants increase the risk of developing DILI. The PTPN22 rs2476601 polymorphism is a genetic risk factor for many drugs and major ethnic groups, probably due to its effect on the immune response [16]. Associations with HLA have been described for the hepatotoxicity of a number of drugs. Thus, predisposition to amoxicillin-clavulanate-induced DILI is determined by the DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602 haplotype [17]. A number of non-HLA associations have been identified, for example, polymorphisms in the N-acetyltransferase 2 gene are a risk factor for isoniazid-induced DILI** [18, 19].

• *Liver disease.* Certain liver diseases may be risk factors for the development of DILI associated with certain drugs. For example, viral hepatitis is a risk factor for isoniazid-associated DILI**, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a risk factor for tamoxifen-associated

DILI**. Furthermore, underlying liver disease may worsen the course and prognosis of DILI associated with the development of DILI. Detailed information on this topic should be found in the instructions for use of the drug and in DILI databases.

• *Extrahepatic diseases.* Existing somatic diseases may be associated with the risk of DILI or worsen their prognosis. For example, in patients with diabetes, the severity of DILI increases with the use of anti-tuberculosis drugs. Diabetes mellitus is associated with the risk of death or liver transplantation (LT) [13, 20].

• *History of DILI.* Repeated use of the causative or suspected medication or its analogue should be avoided, since the severity of a recurrent reaction may be greater than the initial one. Some DILIs are characterized by cross-reactions with other drugs.

• *Alcohol.* Alcohol consumption is a risk factor for DILI with certain medications. Chronic alcohol abuse contributes to the development of hepatotoxic reactions at lower doses of some drugs, significantly increases their severity when using paracetamol**, isoniazid** is associated with DILI caused by anabolic steroids [21, 22]. However, alcohol abuse does not appear to be associated with the risk of severe outcomes in idiosyncratic DILI [22].

• *Tobacco smoking* induces an increase in the activity of enzymes involved in the biotransformation of drugs, in particular CYP1A2, and is therefore discussed as a possible risk factor for DILI [10]. However, the significance of tobacco

smoking for the development of DILI has not been proven. At the same time, there are descriptions of cases where smoking electronic cigarettes in itself can cause severe liver damage [23].

II. Factors directly related to drugs

- *Chemical structure, molecular weight, lipophilicity.* Drugs with a high molecular weight or high lipophilicity are generally more actively retained in the liver and have a more pronounced potential to induce hepatotoxicity [24, 25].

- *Daily dose of the drug.* Taking this parameter into account is important both for drugs that are characterized by clear dose-dependent hepatotoxicity (for example, paracetamol**), and for drugs that can cause idiosyncratic reactions (it is believed that at a dose of less than 50–100 mg daily, the risk of an idiosyncratic hepatotoxic reaction is lower than when using higher doses) [26, 27].

- *Pharmacodynamics (features of interaction with the biosubstrate).* Some drugs are capable of directly damaging key metabolic pathways in liver cells, causing disruption of their functions (for example, paracetamol**, valproic acid**, amiodarone**, etc.) [28, 29].

- *Pharmacokinetics (half-life, formation of active metabolites, haptenization).* The peculiarities of drug passage through metabolic transformation pathways can lead to the formation of toxic metabolites that can cause liver damage. Most often, this mechanism is realized with the participation of cytochrome P450 (e.g., CYP3A4, etc.), as well as through the haptenization mechanism, leading to the induction of a lymphocyte-mediated immune response. In this case, the duration of exposure to the drug or its metabolite is of great importance. The more active (more than 50 %) the drug metabolism in the liver, the higher the correlation found with an increase in alanine aminotransferase (ALT), the risk of liver failure and death [24, 30].

- *Drug class effect, cross-reactivity.* Given that the chemical structure of a drug significantly influences the risk and nature of DILI, certain manifestations of hepatotoxicity can be expected within similar chemical classes (e.g., HMG-CoA reductase inhibitors (statins), phenothiazine derivatives, etc.). [31].

- *Drug interactions* (a combination of two or more potentially hepatotoxic drugs increases the risk of DILI by 6 times [32]).

1.3. Epidemiology of a disease or condition (group of diseases or conditions)

Estimating the prevalence of DILI is difficult due to differences in reporting across countries, the variety of methods for assessing epidemiological data, insufficient alertness among physicians, and

the difficulty in accurately determining the causes of liver damage.

Difficulties in identifying and diagnosing DILI are also associated with the nonspecificity of their symptoms, variable timing of onset, underlying and/or comorbid conditions and/or complications, and potential polypharmacy. Furthermore, it is important to consider other factors that hinder the assessment of the prevalence of DILI: possible reluctance on the part of patients to report the use of certain medications (antidepressants, antipsychotics (neuroleptics), erectile dysfunction medications, etc.) and physicians to document iatrogenic diseases; misinterpretation of the highly diverse symptoms; and the insufficient number of large-scale studies on this issue. Furthermore, predominantly severe liver damage is recorded, which is accompanied by an underreporting of mild forms of DILI.

According to various estimates, the incidence of DILI in the general population in developed countries is 3–19 per 100,000 people per year; according to other data, it is 3–6 % of all cases of drug use [33–35]. The prevalence of DILI among hospitalized patients is 1.4–4.4 % [33, 36, 37].

According to a meta-analysis (2022), the overall incidence of DILI worldwide is 4.94 per 100,000 person-years (95 % confidence interval (CI): 4.05–5.83) [6]. The incidence of DILI varies across regions: in Asia it is 17.82 per 100,000 person-years (95 % CI: 6.26–29.38), and in North America it is 1.72 per 100,000 person-years (95 % CI: 0.48–2.95). However, for the reasons described earlier, these figures are most likely significantly underestimated.

DILI is one of the main causes of acute liver failure (ALF) in developed countries, such as the United States and Western Europe [38]. Worldwide, there has been an increase in DILI due to the use of herbal products and dietary supplements (up to 25–50 % of DILI cases), which is most likely due to their wide availability, active advertising, the ability to purchase without a prescription and use independently in various combinations, as well as the often erroneous idea of the naturalness and safety of these drugs [39–41]. In addition, the development and implementation of new treatment methods, including malignant neoplasms, can expectedly lead to an increase in the number of cases of DILI. In different countries and regions, the list of drugs that cause DILI may differ due to the peculiarities of drug prescription and the predominant use of different dietary and herbal supplements.

In the Russian Federation, acute DILI is recorded in 2.7 % of hospitalized patients, but there is no comprehensive and accurate epidemiological data available [42]. This is due to the lack of a

national DILI registry and systematic data collection on cases, causes, and outcomes. In the Russian Federation, Roszdravnadzor oversees drug circulation and safety (<https://roszdravnadzor.gov.ru/>).

1.4. Features of coding a disease or condition (group of diseases or conditions) according to the International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems

K71. Toxic liver injury. Includes: drug-induced idiosyncratic (unpredictable) liver disease; toxic (predictable) liver disease.

If necessary to identify the toxic substance, use an additional code for external causes (Class XX): K71.0 Toxic liver disease with cholestasis.

K71.1 Toxic liver disease with hepatic necrosis.

K71.2 Toxic liver disease with acute hepatitis.

K71.3 Toxic liver disease with chronic persistent hepatitis.

K71.4 Toxic liver disease with chronic lobular hepatitis.

K71.5 Toxic liver disease with chronic active hepatitis.

K71.6 Toxic liver disease with hepatitis features, not elsewhere classified.

K71.7 Toxic liver disease with liver fibrosis and cirrhosis of liver.

K71.8 Toxic liver disease with other disorders of liver.

K71.9 Toxic liver disease, unspecified.

1.5. Classification of a disease or condition (group of diseases or conditions)

1.5.1. Classification of DILI by the underlying mechanism of liver damage DILI are divided into (Table 1):

- direct,
- idiosyncratic,
- indirect (see Section 1.2 “Etiology and pathogenesis of a disease or condition (group of diseases or conditions)”).

1.5.2. Laboratory (biochemical) types (patterns) of drug-induced liver injury

Drugs and their metabolites affect various target cells (hepatocytes, cholangiocytes, stellate cells, sinusoidal endothelium) and liver structures, which is reflected in increased activity of various enzymes. Based on this, three laboratory patterns of DILI are distinguished depending on the predominance of increased ALT or alkaline phosphatase (ALP) activity:

- hepatocellular,
- cholestatic,
- mixed.

To determine the type of DILI, the R-value (R-value) is used — the ratio of ALT activity

(multiple of the upper limit of normal (ULN)) and alkaline phosphatase (multiple of the ULN). (Determination of the pattern of DILI is described in detail in Section 2.3.1 “Basic laboratory diagnostic tests”).

Based on the laboratory pattern of DILI, diagnostic approach is determined, and with this taken into account, causality is established and the prognosis is assessed (see Section 2) [2, 43].

1.5.3. Classification of DILI by duration

Depending on the duration of laboratory and/or instrumental and/or clinical signs of liver damage, a distinction is made between acute and chronic DILI. Chronic DILI does not necessarily indicate progressive liver damage but rather implies long-term persistence of changes in liver function after drug exposure. Various timeframes for establishing a diagnosis of chronic DILI are discussed, as liver fibrosis can develop as early as 3 months after the onset of hepatocellular DILI, while cholestatic DILI typically resolves slowly. Most hepatological associations propose the following time criteria:

- acute DILI (if changes in the liver persist for less than 3 months for the hepatocellular pattern and less than 6 months for the cholestatic pattern);
- persistent DILI (if changes in the liver persist for more than 3 months in the case of hepatocellular DILI and more than 6 months in the case of cholestatic DILI);
- chronic DILI with changes persisting for more than 1 year [13, 44].

1.5.4. DILI phenotypes

DILI is typically divided into phenotypes based on clinical, laboratory, instrumental, and, in some cases, morphological data. DILI phenotypes are quite diverse and can mimic virtually any type of acute or chronic liver disease. Some are associated with life-threatening outcomes and extremely poor prognosis (e.g., acute liver failure (ALF), vanishing bile duct syndrome (VBDS), liver cirrhosis (LC), and decompensation of pre-existing LC) [4, 5].

Phenotypic classification is proposed to describe the various forms of the disease. It is useful for the diagnosis and differential diagnosis of DILI and helps establish causality (since different phenotypes are associated with different drugs).

There is no generally accepted classification by phenotype. The most frequently identified phenotypes, their laboratory characteristics (type), and morphological expression are presented in Table 2. The most significant phenotypes are discussed below (Section 1.6 “Clinical picture of a disease or condition (group of diseases or conditions)”).

1.5.5. Histological classification of DILI

Currently, there is no single validated histological classification of DILI.

Morphological changes in DILI are varied and can mimic virtually all liver diseases, with signs of acute and chronic damage, advanced fibrosis, or cirrhosis [2, 45]. Examination of a patient's liver biopsy allows to determine the nature of the histological damage, but is not necessary in most cases of DILI (see Section 2.4.1 "Pathological examination") [46, 47].

In the hepatocellular pattern of DILI, the following may be detected: necroinflammatory changes in liver biopsies (inflammatory infiltrates and necrosis of varying severity in the lobules (focal, confluent, bridging); portal and periportal inflammation; borderline hepatitis; signs of apoptosis; granulomas, etc., which often corresponds to the of acute or chronic hepatitis. Changes may be accompanied by signs of cholestasis [46].

In the cholestatic pattern of DILI, the following signs may be detected in biopsy samples:

- pure cholestasis — accumulation of bile in dilated tubules and inside the cytoplasm of hepatocytes without signs of concomitant inflammation;

- chronic cholestasis, which persists for a long time and leads to severe damage to the bile ducts and their loss [48]. If more than 50 % of the bile ducts are lost, VBDS is diagnosed;

- acute cholestatic hepatitis - the presence of cholestasis is accompanied by more pronounced lobular inflammation [49].

Drug-induced steatosis and steatohepatitis are less commonly diagnosed histological manifestations of DILI. DILI is classified into microvesicular, macrovesicular, and mixed steatosis [50].

DILI with vascular damage can lead to the development of nodular regenerative hyperplasia, obliterating portal venopathy and sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) [47, 51].

Also, histological signs specific to the causative drug have been described: frosted glassy cytoplasm of hepatocytes when taking phenytoin** and barbiturates [52]; phospholipidosis (hepatocytes with foamy cytoplasmic granularity) during treatment with antimalarial drugs [50, 53] and others.

Table 2. Main phenotypes of DILI, their comparison with pattern and morphological patterns

Phenotype	Laboratory pattern	Main morphological features
Acute liver necrosis	Hepatocellular	Centrilobular necrosis
Acute hepatitis	Hepatocellular	Acute hepatitis
Acute cholestatic hepatitis	Cholestatic and mixed	Cholestatic hepatitis
DRESS syndrome with liver involvement	Mostly cholestatic	Zonal or confluent necrosis, lymphocytic-eosinophilic infiltrate
Drug-induced autoimmune-like hepatitis	Hepatocellular	Signs of autoimmune hepatitis (lymphoplasmacytic periportal or lobular hepatitis)
Acute/pure cholestasis	Cholestatic	Intrahepatic cholestasis
Vanishing bile duct syndrome	Cholestatic	Ductopenia
Immune-mediated hepatitis	Hepatocellular	Panlobular hepatitis or centrozonal necrosis, lymphocytic-eosinophilic infiltrate
Secondary sclerosing cholangitis (drug-induced secondary sclerosing cholangitis)	Cholestatic and mixed	Cholangitis
Steatosis and steatohepatitis	Hepatocellular is possible	Micro- or macrovesicular steatosis, steatohepatitis
Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive liver disease	Hepatocellular	Damage to the sinusoidal endothelium, obstruction of the vascular lumen
Peliosis hepatitis	—	Formation of peliosis lacunae
Nodular regenerative hyperplasia	—	Benign proliferation of hepatocytes forming nodules
Benign and malignant tumors	—	Adenoma, carcinoma, cholangiocarcinoma, angiosarcoma

The presence of signs of fibrosis and/or liver cirrhosis in biopsies determines the long-term (chronic) course of liver disease [2, 54].

Certain morphological changes in the liver are associated with the prognosis of DILI [2]. Ductal involvement serves as a marker of a worse prognosis of DILI, whereas the presence of eosinophilic infiltration and granulomas in liver biopsies is associated with a better outcome of the disease [54, 55].

1.5.6. Classification of DILI by severity

An increase in the level of transaminases (ALT in particular) cannot be an independent basis for assessing the severity of DILI, since it does not serve as a prognostic marker for a particular outcome of the disease.

The International DILI Expert Working Group proposed a scale with four degrees of severity (Table 3) [56].

When assessing the hepatotoxicity of antitumor drugs, the severity of adverse reactions from the liver is assessed using the criteria of the US National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), which are specified in Appendix D2.

1.6. Clinical presentation of the disease or condition (group of diseases or conditions)

The clinical presentation of DILI depends on its laboratory type, clinical phenotype, as well as the severity of liver damage (whether there are signs of liver failure or not), and whether it is acute or chronic. In some cases, DILI is asymptomatic and is detected through laboratory tests or imaging (e.g., focal nodular hyperplasia of liver

adenoma). In addition, some drugs have well-documented hepatotropic adverse reactions with specific clinical symptoms and characteristics.

Typical and non-specific clinical signs of hepatocellular liver damage are fatigue and weakness, sometimes a feeling of heaviness in the right hypochondrium, jaundice (with an increase in the level of bilirubin in the blood, usually due to both of its fractions).

With the cholestatic pattern of DILI, patients complain of itching of the skin (traces of scratching are visible on the body), which often disrupts their sleep; jaundice (the bilirubin level increases mainly due to the direct fraction).

The development/addition of liver failure is clinically manifested by hepatic encephalopathy (HE) of varying severity (latent and overt), hemorrhagic syndrome (ecchymosis, mainly at injection sites), sometimes edema and ascites due to impaired albumin synthesis, especially in the chronic course of DILI with advanced fibrosis/cirrhosis.

In mixed pattern of DILI, the above symptoms may be combined.

Some forms of DILI have specific symptoms that help establish a diagnosis.

Drug-induced autoimmune-like hepatitis

Drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH, other definitions: autoimmune-like drug-induced hepatitis, immune-mediated autoimmune hepatitis) is a liver disease caused by taking medications and mimicking classical autoimmune hepatitis (AIH), it belongs to the category of idiosyncratic and mediated reactions.

The term DI-ALH was proposed by experts as a result of joint work by the Drug-Induced

Table 3. Severity of DILI (International DILI Expert Working Group (2011)) [56, 57]

Severity	Diagnostic criteria
Mild	ALT $\geq$ 5 ULN or ALP $\geq$ 2 ULN and total bilirubin $<$ 2 ULN
Moderate	ALT $\geq$ 5 ULN or ALP $\geq$ 2 ULN and total bilirubin $\geq$ 2 ULN or presence of hepatitis symptoms*
Severe	ALT $\geq$ 5 ULN or ALP $\geq$ 2 ULN and total bilirubin $\geq$ 2 ULN or presence of hepatitis symptoms* and at least one of the following criteria is met: - INR $>$ 1.5 - ascites and/or encephalopathy, disease duration $<$ 26 weeks, no cirrhosis - acute failure of another organ due to DILI
Fatal/Transplantation	Death or liver transplantation due to DILI

Note: * — symptoms of hepatitis include: fatigue, weakness, nausea, vomiting, pain in the right hypochondrium, itchy skin, rash, jaundice, loss of appetite, unmotivated, unintentional weight loss.

Liver Injury Consortium and the International Autoimmune Hepatitis Group [58].

According to some studies, DI-ALH accounts for 2.0–9.2 % of registered cases of DILI [59–62].

The clinical presentation may include general symptoms such as weakness, fatigue, nausea, loss of appetite, fever, and joint pain. Liver manifestations may include jaundice, dark urine, light-colored stool, hepatomegaly, and pain or discomfort in the right upper quadrant.

More than 40 different drugs have been described to cause DI-ALH, including nitrofurantoin, methyldopa**, minocycline, interferons, HMG-CoA reductase inhibitors (mainly atorvastatin**, less often simvastatin** and rosuvastatin, which accounts for 8.5–27.2 % of all DILI associated with the use of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) [63], methylprednisolone**, diclofenac**, antitumor drugs of the protein kinase inhibitor class (most often imatinib**, less often pazopanib**) and monoclonal antibodies and antibody conjugates (e.g., ipilimumab**, nivolumab**, etc.), immunosuppressants from the group of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors (e.g., infliximab**, adalimumab**), herbal products and dietary supplements (for example, *Tinospora cordifolia*). However, some medications and vaccines can trigger the development of true AIH [58, 64–66].

Laboratory and histological signs that can be detected in DI-ALH are identical to those in AIH, and specific markers that would allow differentiation between these two conditions are absent. DI-ALH is characterized by the hepatocellular pattern of DILI, an increase in the level of serum immunoglobulin G (IgG), and the detection of autoantibodies. Histological changes determined in the liver in DI-ALH are also close to those in classical AIH, with the exception of the absence of pronounced fibrosis and cirrhosis [67]. At the same time, with long-term use of drugs that cause DI-ALH, cases of cirrhosis have also been recorded [68].

The main difference between DI-ALH and true AIH is the absence of relapses [58, 68] after discontinuation of immunosuppressants.

In recent years, there have been significant changes in the spectrum of drugs that cause DI-ALH, which is associated with an increase in the use of biological drugs, the widespread introduction of immunotherapy in oncology, and changes in approach to the treatment of various diseases.

DRESS-syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

A rare form of DILI is DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), with an incidence of 0.9 per 100,000 persons and 2.18 to 40 per 100,000 hospitalized patients [69]. According to the prospective RegiSCAR study, the mortality rate is 1.7 % [70].

The most common medications, that lead to the development of DRESS syndrome are antiepileptic drugs (carbamazepine**, lamotrigine, phenobarbital**, phenytoin**, oxcarbazepine**), systemic antibacterial drugs (amoxicillin**, ampicillin**, azithromycin**, levofloxacin**, minocycline, co-trimoxazole [sulfamethoxazole + trimethoprim]**, vancomycin**), antituberculosis drugs (ethambutol**, isoniazid**, pyrazinamide**, rifampicin**), NSAIDs (acetylsalicylic acid**, celecoxib, diclofenac**, ibuprofen**, piroxicam), as well as drugs such as allopurinol**, amitriptyline**, dapsone**, hydroxychloroquine**, imatinib**, nevirapine**, omeprazole**, sulfasalazine** [69]. Three key components are considered in the pathogenesis of DRESS syndrome: genetic predisposition; altered drug metabolism, particularly of antiepileptic drugs with aromatic ring structures; and reactivation of human herpes virus type 6, which leads to a T-lymphocyte-mediated inflammatory response and tissue damage.

When collecting anamnesis, it is important to remember that clinical manifestations of DRESS syndrome are usually determined 2–6 weeks after the administering of the drug that triggers the pathological process [69, 71].

DRESS syndrome clinically manifests as a rash (in some cases, urticaria) with eosinophilia in blood tests and systemic symptoms, both general (chills, fever, lymphadenopathy) and those associated with the involvement of internal organs, particularly the liver. A close examination of the skin reveals a maculopapular rash, and in some cases, vesicles, bullae, pustules, purpura, facial edema, cheilitis, and erythroderma.

Liver involvement can manifest in various ways: from asymptomatic elevations in serum transaminases and alkaline phosphatase (ALP) by more than 2 and 1.5 times the ULN, respectively, to extensive liver necrosis with an increase in ALT levels by more than 10 times and clinical signs of liver failure with coagulopathy, HE, and jaundice. Damage to other internal organs is also observed, with the development of pneumonitis, myocarditis, pericarditis, nephritis, and colitis. Damage to internal organs, including the liver, is the primary cause of mortality in this syndrome [70].

Characteristic hematological changes include leukocytosis, eosinophilia (90 %), and/or

mononucleosis (40 %). It is important to note that elevated liver enzymes may persist for many months after clinical resolution of DRESS syndrome [69, 72, 73].

DRESS syndrome can serve as an inducer for the development of autoimmune diseases (autoimmune hemolytic anemia, Graves' disease, etc.), while DI-ALH as an outcome of this condition has not been described in the literature [69, 73, 74].

Liver injury associated with immune checkpoint inhibitors (ICIs): immune-mediated hepatitis and secondary sclerosing cholangitis (DI-SSC)

Immune-mediated hepatitis refers to the category of immune-mediated adverse reactions during treatment with ICIs such as ipilimumab**, nivolumab** and pembrolizumab**. In the overwhelming majority of cases, it develops due to using a combination of ipilimumab** and nivolumab** (13–83 %) [75, 76], with monotherapy with ipilimumab** its frequency is 4.5 %, with monotherapy with anti-PD-1 inhibitors — 1.8 % [75].

The median time to clinical presentation of immune-mediated hepatitis was 47 days (range 4–476), and the median time to peak ALT elevation was 71 days (range 4–478) [76].

Immune-mediated hepatitis presents with non-specific symptoms: weakness, in some cases, fever, a feeling of heaviness and pain in the right upper quadrant, and jaundice. If patients develop liver failure, HE and coagulopathy occur. Laboratory abnormalities in the vast majority of cases are consistent with the hepatocellular pattern of DILI, with elevated serum transaminases of CTCAE' Grade 3 or higher. Cases of mixed DILI occur. Immune-mediated hepatitis is a diagnosis of exclusion.

Programmed cell death inhibitors type 1 (anti-PD-1) are used to treat many malignancies. Among their immune-mediated adverse reactions, DI-SSC has been described, occurring with a frequency of 0–4.5 % and characterized by cholestatic hepatotoxicity. The main drugs that cause this type of hepatotoxicity are nivolumab**, pembrolizumab**, avelumab**, durvalumab**, and atezolizumab** [77].

DI-SSC presents with the following clinical symptoms: general weakness, fever, skin lesions, back pain, loss of appetite and vomiting, diarrhea, abdominal pain or discomfort, and jaundice. Laboratory tests reveal elevated levels of bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase (GGT), serum transaminases, and IgG. Visual and endoscopic diagnostic methods reveal the following abnormalities: stenosis of the

intra- and extrahepatic bile ducts, including multiple strictures; dilation and predominantly diffuse thickening of the bile duct wall. Histological examination of liver biopsies in most cases reveals inflammatory changes with infiltration of CD8⁺ T cells.

Features of DI-SSC associated with the use of ICI (in particular, anti-PD-1): manifestation on average 55 days after the start of antitumor treatment, biliary dilation and thickening of the bile duct wall without obstruction and/or multiple strictures of the intrahepatic bile ducts, liver dysfunction with a dominant increase in the activity of enzymes reflecting cholestasis (ALP Grade 2 and higher according to the criteria of CTCAE v 5.0 (2017)), increased GGT levels (see Appendix D2), normal serum IgG4 levels and moderate or weak response to steroid therapy.

Diagnostic criteria for this condition have not been developed; however, in individuals receiving ICI treatment, with the development of cholestasis with an increase in alkaline phosphatase activity of Grade 2 or higher according to CTCAE criteria, it is advisable to use methods of visualization of the biliary tree for diagnostic purposes [75, 77].

In addition to ICI, the development of DI-SSC can be caused by taking ketamine**, docetaxel**, moxifloxacin**, amoxicillin + clavulanic acid**, cefazolin**, etc. [78–80].

Vanishing bile duct syndrome (VBDS)

VBDS is a rare form of cholestatic DILI characterized histologically by the loss of at least half of the interlobular bile ducts or a bile duct to portal tract ratio of < 0.5. This condition typically develops 1–6 months after an episode of severe cholestatic hepatitis, often with immunoallergic features, which does not resolve.

Progressive destruction of the intrahepatic bile ducts with the development of ductopenia is usually independent of the dose of a drug or herbal product. Immune-mediated or direct damage to cholangiocytes by drugs or their metabolites entering the bile, and prolonged exposure to toxic bile salts with impaired protective functions of the biliary epithelium are the main mechanisms of cholangiocyte damage.

Clinical presentation: fatigue, persistent itching, jaundice, xanthomas and xanthelasmas.

Immunoallergic signs include rash, fever, facial swelling, lymphadenopathy, and eosinophilia; in more severe cases, Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. The disease may lead to liver failure and require transplantation. In some cases, recovery or clinical improvement is observed in the patient; however, histological

examination of the liver biopsy continues to reveal ductopenia and fibrosis of varying degrees. Laboratory parameters show persistently elevated levels of ALP and bilirubin, as well as bile acids (BA) and cholesterol. The development of VBDS is associated with the use of beta-lactam antibiotics, penicillins (e.g., amoxicillin + clavulanic acid** and others), macrolides, fluoroquinolones, sulfonamides, systemic antifungals, NSAIDs, phenothiazine derivatives, tricyclic antidepressants, aromatic antiepileptic drugs, etc.

The differential diagnosis includes sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis, Hodgkin's disease, and others. VBDS is a histological diagnosis, but it can be suspected based on the above-mentioned clinical signs and laboratory data [81–83].

Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease)

Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease) is a rare form of liver injury that occurs after cytoreductive therapy prior to hematopoietic stem cell transplantation, exposure to certain anticancer medications (oxaliplatin**, gemtuzumab ozogamicin, ICI, etc.), and pyrrolizidine alkaloids. The incidence of sinusoidal obstruction syndrome ranges from 8.3 to 54 % in patients receiving oxyplatin-based anticancer regimens, such as FOLFOX and FOLFIRI for the treatment of colorectal cancer.

Diagnosis of this condition is challenging, as clinical criteria have low specificity, and reliable noninvasive biomarkers are lacking. Sinusoidal obstruction syndrome is thought to be caused by damage to sinusoidal endothelial cells, leading to dilation and capillarization of the sinusoids, fibrosis, and obstruction of the central veins, with or without nodular regenerative hyperplasia.

This condition should be considered if a patient experiences elevated aspartate aminotransferase (AST) levels combined with thrombocytopenia while taking certain medications. The complete clinical presentation includes enlarged liver and spleen and jaundice [84].

Enlarged spleen correlates with increased severity of sinusoidal liver injury and may serve as a simple method to identify patients at risk for developing this form of toxicity.

Oxaliplatin**-induced spleen enlargement should be considered as a potential cause of persistent thrombocytopenia after oxaliplatin treatment** [85].

In rare cases, sinusoidal obstruction syndrome associated with oxaliplatin**-based antitumor regimens can lead to portal hypertension (PH) with the development of esophageal and gastric

varices, a risk of bleeding, massive ascites, and pancytopenia. Such patients may require surgical and endoscopic treatment [86].

Drug-induced acute liver failure (DI-ALF)

DI-ALF is a condition in which the loss of hepatocyte function occurs over several days or weeks and is accompanied by the development of hepatic embolism and coagulopathy under the influence of medications, dietary supplements, or herbal products. Patients with this condition have no history of chronic liver disease.

According to international literature data, approximately 39–60 % of DI-ALF is associated with paracetamol overdose**, 46 % with the use of systemic antimicrobials and other medications and dietary supplements [87].

The time of onset of DI-ALF and the characteristics of its clinical course depend on the causative drug. For example, with paracetamol** overdose, symptoms manifest within a few hours; with isoniazid** use, a subacute DI-ALF is observed, and PE usually occurs at least 2–4 weeks after the onset of the disease.

DI-ALF always involves hepatocellular liver injury with elevated serum transaminase and bilirubin levels. Laboratory signs of impaired liver synthetic function include hypocoagulation. DI-ALF due to paracetamol** overdose is characterized by very high serum transaminase levels, often reaching > 10,000 IU/L, combined with a moderate increase in bilirubin (< 5 mg/dL).

Signs of DI-ALF:

General symptoms: fatigue, nausea, loss of appetite, discomfort in the right hypochondrium.

As liver failure progresses, jaundice, darkening of urine, varying degrees of severity of PE up to coma and cerebral edema, hypocoagulation with hemorrhagic syndrome occur.

Specific therapy is used for DI-ALF due to paracetamol overdose** (see Section 3). Severe cases of DI-ALF may require LT (see Section 3.3 “Surgical treatment”) [87, 88].

2. Diagnosis of a disease or condition (group of diseases or conditions), medical indications and contraindications for the use of diagnostic methods

Diagnosis of DILI includes assessment of the following:

- interval between initiation of drug administration and development of liver damage;
- clinical symptoms;
- duration and course of the recovery period;

- risk factors;
- exclusion of other causes of liver damage;
- consideration of previous data on drug hepatotoxicity and establishment of causality (see Section 2.5.1);

Additional factors that may be considered in a diagnosing include:

- response to rechallenge with the drug (if administered) (see Section 2.5.1);
- pathological examination data from liver tissue (if a liver biopsy was performed) (see Section 2.4.2) [14, 89].

Identifying causative drug (or dietary supplement, or herbal product) is a key point in the diagnosis of DILI and the basis for deciding whether to discontinue the drug (discussed in detail in Section 2.5).

- It is recommended that patients with suspected DILI undergo an appointment (examination, consultation) with a general practitioner or a family doctor or a gastroenterologist to establish a diagnosis, prescribe examination and treatment. [14, 90].

Grade of recommendations – C;

level of evidence – 5.

Comments. DILI should be suspected in any of the following circumstances:

1) if the activity of initially normal values of serum ALT, AST, ALP and total bilirubin (TBL) increases after the start of drug administering;

2) when the values of serum ALT, AST, ALP and bilirubin increase two or more times from the initial values or when liver function worsens after the start of taking the drug in patients with previously altered liver panel laboratory tests, when this cannot be explained by the course of a pre-existing chronic liver disease;

3) in patients with symptoms of liver disease that arose after starting the drug;

4) in patients with an unknown cause of liver damage or disease, with other possible etiologic factors excluded during the examination process [45].

Criteria for establishing the diagnosis/condition: the criteria listed in Table 4 are used to diagnose DILI.

- For patients receiving drugs and/or dietary supplements and/or herbal products, it is recommended to use the criteria specified in the Table 4 to diagnose suspected DILI [4, 56].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

Comments. In 2011, the International Expert Working Group increased the threshold values for liver panel parameters compared to those proposed previously in order to avoid overdiagnosis of DILI and unjustified drug discontinuation [4]. A transient increase in serum transaminase activity

may be due to the adaptive response of the liver to the effects of various agents. An example of such adaptation (the phenomenon of tolerance) is the initial increase in ALT activity in response to taking HMG-CoA reductase inhibitors (statins) [91]. An isolated increase in GGT or bilirubin levels is not a sign of DILI [92]. Certain phenotypes of DILI, such as steatosis or focal liver changes, may not be accompanied by laboratory abnormalities and are diagnosed using other examination methods [56].

- **It is recommended** to use lower laboratory criteria for DILI in patients with underlying severe liver diseases and risk factors for severe DILI: a) increased ALT activity in the blood > 2 ULN, or b) increased levels of bound (conjugated) bilirubin > 2 ULN, or c) increased activity of AST, alkaline phosphatase in the blood and TBL level in the blood (one of the indicators > 2 ULN) [4, 45, 93].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

Comments. In patients with pre-existing severe liver disease, mortality or the need for LT when DILI develops is 3–4 times higher compared to the general population [94, 95]. In this category of patients, DILI may manifest itself as a deterioration in parameters that reflect liver function: an increase in the level of bilirubin and its fractions and/or an increase in the international normalized ratio (INR) [4].

- **It is recommended** that in patients with underlying liver disease and initially altered laboratory parameters (before using a drug, dietary supplement, or herbal product suspected of causing DILI), their average baseline values be used instead of the ULN in order to avoid overdiagnosis of DILI [56].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

Comments. If DILI is suspected, the following factors should be taken into account: pre-existing liver disease or the possibility of an initial asymptomatic increase in serum transaminase activity in some patients [96]. The fold increase in the mean values of baseline altered laboratory parameters of liver function is shown in Table 4 [56].

- **It is recommended** that all patients with suspected DILI undergo differential diagnostics with other causes of deterioration in laboratory parameters of the liver and/or the appearance of clinical symptoms/worsening of the clinical course of liver disease [93].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

Table 4. Diagnostic criteria for drug-induced liver injury (based on the recommendations of the International Expert Working Group (2011) and the CIOMS criteria (1999) with amendments) [4, 45, 56]

A causal relationship between the use of a drug (or dietary supplement, or herbal product) in combination with one or more of the following signs of liver injury*:
a) increased ALT activity ≥ 5 ULN*, **
b) increased alkaline phosphatase activity ≥ 2 ULN (in the absence of known bone disease)*, ***
c) increased ALT activity ≥ 3 ULN and increased total bilirubin level > 2 ULN*
d) elevated laboratory values that do not reach the level of (a), (b), (c) in the presence of clinically significant symptoms
e) convincing evidence of liver damage (e.g., histological findings, imaging studies) in the absence of (a), (b), (c)
f) increased ALT activity ≥ 2 ULN* in patients at risk of severe DILI (e.g., previous liver disease with severe liver damage)

Note: * – if elevated laboratory values were observed prior to treatment with a suspected drug (previous liver injury), the ULN is replaced by the mean baseline values prior to exposure; ** – the use of AST instead of ALT is possible in cases where AST predominates over ALT and there is no known muscle damage; *** – hepatic origin of ALP can be confirmed by an increase in GGT activity.

2.1. Complaints and anamnesis

The collection of complaints and anamnesis should be aimed at identifying the likely agent (medicines, dietary supplements, and other herbal products) that led to the development of DILI, as well as possible underlying and triggering factors. A detailed clarification of the course of such a case is necessary: the duration and dosage of the medication, the start and end dates of its use, and the history of previous use of this medication. It is necessary to exclude the possible role of other factors: heredity, epidemiological history, allergic history, the presence of previous adverse reactions/tolerance to drugs, previous medical procedures (blood transfusion, etc.), consumption of alcohol or other potentially harmful substances (frequency, duration, dose). The presence and course of other liver diseases, comorbidities, and underlying conditions (chronic and acute diseases, pregnancy) should be clarified. There is insufficient evidence to support the assertion that age, gender, race, and ethnicity are reliable predictors of the risk of drug-induced hepatotoxicity.

Clinical manifestations of DILI vary from an asymptomatic variant of the disease to severe fulminant forms with ALF, and also depend on the pattern of DILI (cholestatic, hepatocellular, mixed). These may include fatigue and weakness, altered consciousness, increased body temperature; loss of appetite; weight loss, nausea, vomiting, abdominal pain; itching, skin rash; jaundice (changes in the color of the skin and mucous membranes, feces, urine); bleeding [2, 14, 33,

97]. In some cases, medical history data forms the basis of differential diagnosis. For example, patients with a recent history of hypotension, sepsis, or heart failure are at risk for ischemic liver injury, which is typically characterized by a rapid and marked increase in serum transaminase activity followed by a rapid decrease with normal or borderline bilirubin levels. This clinical presentation may mimic DILI.

In patients with a predominance of AST activity over ALT and high GGT levels, the possibility of alcoholic hepatitis should be considered, especially in combination with other clinical and laboratory markers of this disease [98, 99].

Patients with DILI, altered consciousness, and coagulopathy (INR > 1.5) are highly likely to have ALF. Their indications and contraindications for LT should be assessed, as the probability of spontaneous recovery is less than 30 % [20, 100] (see Section 3.3 “Surgical treatment”).

2.2. Physical examination

Physical examination of patients with DILI is carried out according to a standard protocol and includes an assessment of the general condition of a patient, their consciousness, presence of fever, changes in the skin, mucous membranes and subcutaneous tissue (rashes, jaundice, dryness, exoriations, petechiae, ecchymoses, hematomas, edema and ascites), determination of the size and elasticity of the liver (hepatomegaly of varying degrees of severity, liver compaction) and spleen (splenomegaly is not characteristic of DILI, with the exception

of cases of chronic liver damage with the development of PH). With asymptomatic DILI, visible clinical signs may be completely absent. [14].

Physical examination may also suggest liver damage associated with drug hypersensitivity syndrome (DRESS) [101], which includes skin rash, lymphadenopathy, and fever (see Section 1.6).

2.3. Laboratory diagnostic tests

Diagnostic tests performed when DILI is suspected can be divided into three groups:

a) tests aimed at assessing the type and severity of liver damage;

b) first-line differential diagnostic tests aimed at excluding the most common liver diseases that can mimic DILI;

c) second-line differential diagnostic tests aimed at excluding rarer liver diseases that can mimic DILI.

Group (a) tests are performed on all patients with suspected DILI.

First-line differential diagnostic tests are performed for all patients with the corresponding pattern of DILI. Second-line differential diagnostic tests are performed only if the first-line tests are negative (hereinafter, these are referred to as those performed in selected patients).

2.3.1. Basic laboratory diagnostic tests

Tests aimed at assessing the pattern and severity of liver damage

Laboratory parameters of liver function in most DILI phenotypes serve as the leading method for diagnosing DILI, determining its type, and assessing the effect of treatment.

• **It is recommended** to perform a complete blood count (CBC) test for patients with suspected and established DILI to identify signs of drug hypersensitivity and differential diagnosis [2, 71, 92].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. In the haemogram, attention should be paid to platelet levels (reflect the stage of liver disease), hemoglobin, and red blood cell counts (necessary to differentiate from suprahepatic jaundice in indirect hyperbilirubinemia). DRESS syndrome is characterized by leukocytosis, often with atypical lymphocytes, and eosinophilia [71, 102–104].

• **It is recommended** to perform a blood chemistry test with determination of the activity of ALT, AST, ALP, GGT, level of total, direct (conjugated) and indirect (unconjugated) bilirubin, the level of albumin, the international normalized ratio (INR) and prothrombin (thromboplastin) time for patients with a suspected and established diagnosis of DILI for the diagnosis of DILI, identification

of its pattern (cholestatic, hepatocellular or mixed) and assessment of severity [2, 43, 105].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. A moderate increase in serum transaminases during the first weeks of therapy with some drugs (e.g., HMG-CoA reductase inhibitors) most often reflects an adaptive response. In the cholestatic pattern of DILI, an increase in serum ALP activity is accompanied by an increase in GGT levels [56]. ALT activity is used to detect and monitor the hepatocellular pattern of DILI [106, 107]. New serum biomarkers are being developed (glutamate dehydrogenase, cytokeratin 18, etc.) [108]. Jaundice suggests a significant loss of functioning hepatocytes [109], and the hepatocellular pattern of DILI with jaundice is characterized by the most severe outcomes [11]. Bilirubin and INR levels are used to determine the severity of DILI. An increase in INR/prothrombin time may be a manifestation of ARF. Albumin and hemostasis parameters reflect liver function.

• **It is recommended** that in patients with a suspected and established diagnosis of DILI and elevated laboratory parameters of the liver condition, the R coefficient (the ratio of the fold increase in the activity of ALT and ALP to the ULN) be determined at the onset of the disease to determine the pattern of DILI (hepatocellular, cholestatic or mixed) and to select the examination and treatment approach [2, 43].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. A value of $R \geq 5$ identifies the hepatocellular type of liver damage (predominantly increased ALT and AST), a value of $R < 2$ identifies the cholestatic type of liver damage (predominantly increased ALP), a value of $5 > R > 2$ reflects a mixed pattern of DILI [4]. The pattern of DILI (R coefficient) allows to develop approach to differential diagnosis and treatment of DILI and is taken into account when assessing the causative interrelations between drugs and liver damage (causality) (see Section 2.5.1) [110–112].

• In all patients with suspected hepatocellular DILI, **it is recommended** to rule out AIH and to detect DI-ALH evaluating the serum IgG level, and autoantibodies: ANA, anti-smooth muscle antibodies (ASMA) using indirect immunofluorescence [2, 43, 60, 61, 113, 114].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments: Some drugs can cause DI-ALH (HMG-CoA reductase inhibitors, antitumor drugs

of the protein kinase inhibitor class, immunosuppressants from the TNF- α inhibitor group); its laboratory signs are identical to those of AIH, and specific differential diagnostic markers are absent. DI-ALH is characterized by the hepatocellular pattern of DILI, an increase in the level of serum IgG, and the detection of autoantibodies [67]. Low levels (e.g., titer is less than 1 : 80) of serum autoantibodies are not informative [115].

- **It is recommended** to determine antimitochondrial antibodies (AMA) and antinuclear antibodies (ANA) in serum by indirect immunofluorescence (IFA) with assessment of the staining patterns in all patients with suspected and established cholestatic and mixed DILI to exclude primary biliary cholangitis [2, 43, 116].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. Anti-mitochondrial antibodies (AMA, subtype AMA-M2), directed against enzymes of the pyruvate dehydrogenase complex, have high diagnostic specificity in primary biliary cholangitis (PBC) [117]. In the presence of PBC-specific antibodies (AMA, anti-gp 210 and anti-sp 100), ANA patterns AC-21, -12 and -6 (in accordance with International Consensus on Antinuclear Antibody (ANA) Patterns (ICAP)) are detected in IFA [118].

2.3.2. Differential laboratory diagnostics for DILI

Calculating the R coefficient allows for targeted differentiation of DILI from other causes of liver injury, including hepatocellular, cholestatic, or mixed patterns. The differential diagnosis of acute hepatocellular injury includes acute (primarily viral) hepatitis, alcoholic liver disease, AIH, ischemic liver injury, Budd — Chiari syndrome, and Wilson's disease. Extrahepatic causes of elevated values must be excluded.

In the case of a cholestatic pattern of DILI, diagnostic evaluation should be aimed at excluding causes of extrahepatic cholestasis (diseases of the pancreatobiliary tract — cholelithiasis, tumors, strictures, etc.) and primary cholestatic diseases (such as primary biliary cholangitis). It should be kept in mind that acute biliary obstruction may initially have a hepatocellular nature of damage but subsequently demonstrate a cholestatic pattern.

In the differential diagnosis, it is necessary to first exclude the most common causes of liver damage (for example, in the hepatocellular type — viral hepatitis, etc.), and only then, in individual patients, rarer diseases (for example, Wilson's disease, hereditary hemochromatosis).

First-line differential diagnostic tests aimed at excluding the most common liver diseases that can mimic DILI

In patients with suspected DILI and a predominant increase in AST over ALT, **it is recommended** to determine the total creatine kinase (a general clinical biochemistry blood test) to exclude the muscular genesis of hyperenzymemia [2].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

- In patients with suspected hepatocellular or mixed DILI to exclude acute viral hepatitis A, B, C, **it is recommended** to detect serum antibodies to the hepatitis A virus IgM (anti-HAV IgM), the surface antigen of the hepatitis B virus (HBsAg), antibodies to the hepatitis C virus (anti-HCV), and in some patients — to determine ribonucleic acid (RNA) of hepatitis C (polymerase chain reaction (PCR), qualitative study) in the blood [2, 43].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. Acute viral hepatitis can mimic DILI, most often of the hepatocellular pattern [119, 120]. In a recent report from the prospective DILIN study, acute hepatitis C virus infection was mimicking DILI in 1.5 % of cases, leading to the recommendation to exclude acute hepatitis C infection in patients with suspected acute hepatocellular DILI by detecting HCV RNA in the blood [94, 119].

Second-line differential diagnostic tests aimed at excluding rarer liver diseases that can mimic DILI

- To exclude acute hepatitis E in patients with suspected DILI, **it is recommended** to consider detection of anti-HEV IgM and anti-HEV IgG antibodies in serum, as well as hepatitis E virus RNA in feces using the PCR method, if it is available for differential diagnosis [2, 43].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. Acute hepatitis E virus infection, which is increasingly being reported in developed countries, may mimic DILI. Testing for acute hepatitis E should be considered in selected cases: no obvious cause for liver injury; DILI pattern and phenotype atypical for the suspected DILI; sharp elevation of transaminases in individuals living in or visiting endemic areas, as well as in the elderly. [121, 122].

- **It is recommended** to test the level of serum ceruloplasmin and daily excretion of copper in the urine in patients with suspected DILI for the differential diagnosis between hepatocellular or mixed DILI and disorder of copper metabolism (Wilson's disease) [123].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

• **It is recommended** that patients with suspected DILI consider testing for transferrin saturation and blood ferritin levels to differentiate DILI with a hepatocellular or mixed pattern from primary hemochromatosis [2, 43, 57, 113].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. A decrease in serum ceruloplasmin levels is the basis for further testing to exclude Wilson's disease: testing of copper levels in the blood and urine, slit-lamp examination of the eyes for the presence of Kayser — Fleischer rings, genetic testing of the ATP7B gene [123]. Transferrin saturation and ferritin levels are the main screening tests for hemochromatosis [124].

• **It is recommended** to test patients with suspected DILI for antibodies to Herpes simplex virus types 1 and 2 IgM and IgG, antibodies to Varicella zoster virus IgM and IgG, antibodies to cytomegalovirus IgM and IgG — IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, antibodies IgG to Epstein — Barr virus for the differential diagnosis of DILI of the hepatocellular or mixed pattern with herpes infections [2, 43].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

• **It is recommended** that patients with suspected hepatocellular DILI undergo screening for thyroid diseases and celiac disease for their timely detection in order to avoid overdiagnosis of DILI [2].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. Hypo- and hyperthyroidism, as well as celiac disease, can cause elevated transaminase activity and mimic DILI [2]. Screening for these diseases is carried out in accordance with existing clinical guidelines.

• **It is recommended** to consider checking serum ammonia level in patients receiving drugs, for diagnosis and differential diagnosis with other conditions, when clinical manifestations of hyperammonemia appear, if the method is available [125–128].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 3.**

Comments. More than 70 drugs have been described implicated in hyperammonemia as a consequence of DILI or a disruption of metabolic processes due to the effects of drugs: valproate-induced hyperammonemia [125, 129], antitumor, antiepileptic drugs, psycholeptics, immunosuppressants, etc. [126]. Clinical signs of hyperammonemia are nonspecific: from loss of appetite and vomiting to altered mental state, seizures

and coma [126, 127, 130]. Acute severe hyperammonemia can lead to fatal HE, and chronic hyperammonemia causes progressive cognitive, behavioral and other neuropsychiatric changes [126]. Serum ammonia levels usually correlate with the severity of clinical manifestations [130]. Some factors (hemolysis, delayed sample separation, or improper storage) may lead to artificially elevated serum ammonia levels [131]. There are no specific tests to confirm or exclude drug-induced hyperammonemia [127]. Testing serum for liver tests, urea levels, glucose, lactate, ketones, and acid-base balance are helpful in the differential diagnosis of hyperammonemia [132].

2.4. Instrumental examination

Visualization techniques for examining the abdominal organs in cases of suspected DILI are aimed at differential diagnosis with other diseases, primarily with mechanical jaundice and infiltrative processes in the cholestatic pattern of DILI.

• **It is recommended** that all patients with suspected DILI undergo a comprehensive ultrasound examination (US) of the abdominal organs for differential diagnosis with other diseases of the liver, biliary tract and other abdominal organs [2, 43].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. US of abdominal organs is an accessible screening technique that allows for a primary assessment, differential diagnosis of DILI with other diseases of the liver and bile ducts (cholelithiasis, tumors, duct strictures, etc.), and also to exclude complications (PH, etc.) [133].

• **It is recommended** that all patients with suspected cholestatic and mixed pattern DILI undergo magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) to exclude biliary tract involvement [2, 45, 79, 133].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.**

Comments. MRCP is a reliable and safe technique for visualizing the biliary tree, which allows for the detection of DI-SSC and the differentiation of cholestatic and mixed types of DILI from other biliary tract diseases [2, 13, 45]. DI-SSC has been described with intra-arterial administering of pyrimidine analogues (fluoropyrimidines) [134], as well as after taking moxifloxacin**, atorvastatin** and dietary supplements [133]. The use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography is limited to cases where other imaging techniques do not allow establishing a diagnosis and the expected benefit of the study outweighs the risks of adverse events [13].

• **It is recommended** that patients with suspected cholestatic DILI undergo endosonography of the pancreatobiliary zone (endoscopic ultrasound sonography, EUS) for differential diagnosis with other diseases when MRCP is insufficiently informative [2, 45].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Comments. EUS allows for very high-resolution imaging due to the proximity of the endoscope probe to internal structures and exceeds the resolution of MRCP [135]. EUS is indicated in cases of suspected cholestatic DILI, when MRCP is insufficiently informative and further differential diagnosis with diseases of the pancreatobiliary zone is necessary.

• In patients with suspected hepatocellular DILI, **it is recommended** to consider performing Doppler ultrasonography of the abdominal vessels to detect liver vascular damage and signs of portal hypertension [2, 45, 136].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Comments. Some drugs can cause liver vascular damage. For example, systemic hormonal contraceptives can cause extrahepatic portal vein obstruction and intimal hyperplasia of the hepatic artery. Necrotizing vasculitis of the hepatic artery has been described following methamphetamine use (a toxicant) [137]. In some cases, DILI must be differentiated from liver vascular diseases of a different nature. The gold standard for diagnosing vascular thrombosis is angiography, but it is an invasive procedure [138]. Doppler ultrasonography is available, safe, and noninvasive; it is a first-line tool for diagnosing vascular occlusion, is relevant in diagnosing PH, and is indicated for differentiating DILI from Budd – Chiari syndrome and other vascular diseases [138]. Computed tomography scan (CT) of the abdominal cavity with intravenous contrast allows for more accurate visualization of the vessels.

• When there is a suspicion of liver vascular damage or a neoplasm of the hepatobiliary system in patients with suspected DILI, **it is recommended** to consider performing CT of abdominal organs with intravenous bolus contrast for differential diagnosis [2, 45].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Non-invasive methods for assessing fibrosis (laboratory calculation methods, transient elastography) can probably be used in chronic DILI, but their data is indicative, since these tools have not been validated for use in DILI [14, 45]. The largest amount of information on the use of non-invasive

methods has been published on a cohort studies of rheumatological patients taking methotrexate** for a long time [139, 140]. In these patients, liver transient elastography showed high sensitivity and specificity for ruling out advanced fibrosis [141, 142]. In addition, transient elastography is relevant in the management of patients with veno-occlusive disease in bone marrow transplantation [143].

2.4.1. Pathological examination

• **It is recommended** to consider performing a liver biopsy (US-guided percutaneous liver biopsy or laparoscopic liver biopsy) with pathological examination of a biopsy (surgical) liver specimen in patients with suspected or established DILI for diagnosis and/or differential diagnosis, if the biopsy results may affect the management approach and/or prognosis of the patient, and non-invasive methods have not provided sufficient information [2, 13, 45, 144].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 4.**

Comments. Histological evaluation of liver tissue is usually used to disprove alternative etiologies of the lesion, less often to confirm the diagnosis of DILI or to determine its phenotype [144–146]. Situations requiring it include: a) an increase in laboratory parameters of the liver or deterioration of liver function after discontinuation of the suspected drug; b) the absence of positive dynamics of laboratory parameters after discontinuation of the suspected drug (in the hepatocellular pattern, a decrease in ALT activity < 50 % within 30–60 days, in the cholestatic pattern, a decrease in ALP activity < 50 % within 180 days, the specified periods are approximate and can be changed in accordance with the clinical situation); c) suspicion of chronic DILI; d) suspicion of the onset of DILI in patients with pre-existing liver disease; e) differential diagnosis between DILI and conditions requiring a liver biopsy before prescribing treatment: DI-ALH and true AIH; suspicion of the onset of DILI in patients with pre-existing liver disease after organ transplantation to differentiate from graft-versus-host disease [2, 13, 45, 109, 111, 146].

2.5.1. Assessment of causality in suspected DILI

Identifying the causative interrelations of drugs, dietary supplements, and herbal products with DILI is a key point in the diagnosis of the disease, and the basis for deciding whether to discontinue the drug.

To prove causality, it is necessary to:

– determine the temporal sequence of drug exposure or withdrawal and changes in liver function tests;

- identify whether the clinical and diagnostic signatures of liver injury (phenotype) correspond to published data on the hepatotoxicity of the suspected medication;

- assess the dynamics of the condition after discontinuation of the suspected drug or dose reduction;

- evaluate the response to re-administering of the suspected drug in cases where it is re-prescribed;

- exclude other diseases/causes of liver injury or exacerbation/relapse of a pre-existing liver disease [45].

- In the absence of an obvious relationship between drug intake and liver damage, **it is recommended** to use the RUCAM scale (see Appendix D1) and its modifications to establish causality [109, 111, 147–152].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 2.**

Comments. To decide whether to continue or withdraw treatment, a number of scales have been developed [153–155], among which the optimal one is the Roussel-Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) under the auspices of CIOMS (1989) [109, 111], which also serves as both professional and legal protection in the further management of the patient [145]. In 2022, a modified electronic version was proposed – RECAM (Revised Electronic Causality Assessment Method – revised electronic method for assessing the causality of drug-induced liver injury, <https://dilirecam.com>), presumably more reproducible and reliable than RUCAM [151]. The RUCAM and RECAM systems should not be used as the sole diagnostic tool for DILI [13]. Their reliability is reduced by the simultaneous use of several medications or dietary supplements; treatment with herbal products or dietary supplements with an incompletely defined composition; on the ALF and/or exacerbation of the underlying liver disease. RUCAM is not applicable to assess cases with severe or fatal outcomes after discontinuation of the suspected drug [156–160].

- If DILI is suspected, **it is recommended** to compare the patient's clinical and laboratory data with published information on the hepatotoxicity of the suspected drug to identify causality (Fig. 1 in Appendix B) [14, 42, 161, 162].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Comments. Causality analysis between drug intake and liver damage, especially in complex cases, requires a comparison of the type and phenotype of damage with published data, electronic resources containing information on registered cases of DILI and their characteristics, for example, LiverTox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>). In complex diagnostic

cases, to confirm DILI and determine the causal interrelations with the suspected agent (drug, dietary supplement, herbal product), it is necessary to obtain an expert opinion – this is the gold standard for diagnostics (Table 5 in Appendix A3) [1, 2, 4, 13, 163, 164].

2.5.2. Assessment of DILI prognosis

According to the DILIN registry, DILI directly or indirectly lead to death in 7.6 % of registered cases, with ALF being the main cause of death [20].

A meta-analysis of 12 studies including 4290 patients showed that the rates of ALF and liver-related death are similar in cholestatic and hepatocellular DILI, with the cholestatic pattern of DILI more often leading to chronicity [165]. Death from ALF typically occurs within 6 months of initial drug exposure [145]. Analysis of data from various DILI registries has identified a number of factors predisposing to adverse outcomes: female gender, ethnicity, advanced age, underlying liver disease, and comorbidities [95, 166–168]. A number of laboratory parameters (high levels of hyperbilirubinemia, leukocytosis, hypoalbuminemia, thrombocytopenia, coagulopathy) are associated with mortality in DILI [20, 168]. Histological features also have prognostic significance: extensive necrosis and ductular reaction were shown to be associated with a higher risk of mortality, while the presence of eosinophils in the infiltrate and granuloma was a predictor of spontaneous recovery [47].

Revealed risk factors help predict worsening to severe DILI. Early identification of patients at high risk of adverse outcomes helps optimize a clinical approach. For example, patients with hepatocellular DILI and jaundice require hospitalization and careful laboratory monitoring due to the high risk of adverse outcomes.

- **It is recommended** to evaluate the prognosis of patients with hepatocellular DILI using Hay's law (or its modification) to detect the risk of ALF and an adverse outcome timely [11, 169, 170].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 2.**

Comments. In its classical form, Hay's law [160] consists of three provisions: the drug causes hepatocellular damage (an increase in serum ALT or AST activity > 3 ULN); increased serum total bilirubin > 2 ULN without signs of cholestasis (ALP activity in the blood < 2 ULN); absence of other reason explaining combination of increased ALT and total bilirubin elevation. Hay's law has been validated [168, 170, 171], it has high specificity and negative predictive value, but low sensitivity [172]. Hay's law is not applicable to patients with initial cholestatic and mixed DILI. A modification (new Hay's law) has been

developed: serum total bilirubin ≥ 2 ULN in combination with $nR > 5$, where $nR = (\text{serum ALT or AST level, whichever is higher/ULN}) \div (\text{ALP level/ULN})$, which better identifies the risk of death within 26 weeks [172]. A number of new predictive models have been proposed [172–178].

- **It is recommended** to calculate the MELD (or its modifications) in patients with DILI and liver failure to assess the prognosis and define a clinical approach (see Appendix A3) [20, 178–180].

**Grade of recommendation – A;
level of evidence – 1.**

Comments. In patients with DILI, MELD > 19 is associated with the risk of death within 26 weeks [20] and effectively predicts mortality within 1 year [178]. Importantly, MELD ranks patients on the LT waitlist. Modifications of MELD-Na and MELD 3.0 are currently used in transplantology, but their diagnostic value in DILI has not been studied. Combinations of MELD with individual laboratory parameters are being studied [181].

- **It is recommended** to consider using the Royal College criteria and/or the ALF Study Group survival prediction model for prognosis assessment in patients with DILI and paracetamol*-induced ALF, when deciding on treatment strategy (see Appendix A3) [179, 182].

**Grade of recommendation – B;
level of evidence – 2.**

Comments. ALF is defined as impaired coagulation ($\text{INR} > 1.5$) and any degree of mental retardation (MIT) in a patient without previous cirrhosis and with a disease duration of less than 26 weeks [183]. A number of scales have been developed to assess short-term survival [184–186], the most studied of which are the King's College Hospital criteria (KCHC) [184] and the ALF Study Group short-term transplant-free survival prediction model [182] (Appendix A3). When deciding on emergency LT in paracetamol*-induced ALF, the MELD should not replace specific scales [179].

**3. Treatment, including drug
and non-drug therapies, diet therapy,
pain relief, medical indications
and contraindications for the use
of treatment modalities**

3.1. Non-pharmacological treatment

Although discontinuation of a suspected drug (or dietary supplement, or herbal product) is a critical step in the treatment of patients with DILI [14, 187], it is always necessary to analyze clinical and laboratory data and the circumstances associated with the use of the suspected

drug. This will also help avoid unjustified drug discontinuation:

1. If the ALT level increases less than 3 ULN (or the average value with initially elevated ALT), and there are no other signs of liver damage (clinical, laboratory, instrumental, morphological), it is advisable to consider continuing therapy [188–191]. Furthermore, the phenomenon of drug adaptation has been well described – an asymptomatic transient increase in ALT and AST upon drug initiation, which is temporary and disappears with continued administering [190–192].

2. If the ALT level increases by more than 3 ULN (or baseline) due to a drug, in the absence of other clinical or laboratory signs of liver damage, the drug should be discontinued (or its dose modified, if acceptable) [188, 193, 194]. An increase in ALT activity more than 3 ULN is considered a possible predictor of the development of DILI, determining the need to discontinue the drug [194, 195]. Exceptions include certain drugs with a high risk of hepatotoxicity (such as antitumor drugs), for which specific criteria for acceptable deviations in liver function parameters have been developed. [196].

- **It is recommended** to discontinue the suspected drug in patients with presumed and proven DILI, to prevent the risk of developing an adverse outcome, except in cases where it is vital for the patient and there is no alternative [14, 187].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Comments. It is assumed that in idiosyncratic DILI, early discontinuation of the suspected drug prevents the progression of liver damage and more than 80 % of patients fully recover [13, 94], however, approximately 10 % have a high risk of an adverse outcome [2].

- **It is recommended** that patients with suspected and proven DILI discontinue dietary supplements and herbal products in order to prevent the risk of developing an adverse outcome [187].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

- In situations where the suspected drug is vital and there is no alternative, in order to prevent the risk of an adverse outcome in patients with suspected and proven DILI, when deciding on its cancellation, **it is recommended** to be guided by the following criteria:

- increased serum ALT or AST activity > 8 ULN;
- increased serum ALT or AST activity > 5 ULN for more than 2 weeks;
- increased serum ALT or AST activity > 3 ULN and total bilirubin level > 2 ULN or $\text{INR} > 1.5$;

— increased serum ALT or AST activity > 3 ULN in combination with clinical symptoms (weakness, nausea, vomiting, pain or tenderness on palpation in the right upper quadrant of the abdomen, fever, rash and/or eosinophilia) [14, 187, 197].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. The FDA criteria for discontinuing drugs in clinical trials developed in 2009 were subsequently used in practice guiding whether to continue strongly indicated drug in the presence of DILI [14, 187]. For some medications with high hepatotoxic potential and for particular situations, specific recommendations have been developed to decide whether to continue or discontinue treatment (for example, in antitumor therapy) [196, 198].

3.1.1. Non-pharmacological treatment of DILI due to antitumor medications

Idiosyncratic or indirect DILI, most frequently encountered in oncology practice, typically require dose reduction of anticancer chemotherapy drugs or their complete temporal or sometimes permanent discontinuation. The National Cancer Institute's criteria for the severity of hepatotoxicity (Appendix D2) and the Hay's Law criteria [196, 197] assist in decision-making. However, specific guidelines have been developed for a number of pharmacological groups of anticancer drugs, which are presented below.

- To prevent life-threatening conditions due to suspected or proven DILI in patients receiving antitumor therapy, **it is recommended** to modify the dose or discontinue the suspected drug, following the criteria developed for the specific drug (if available; see Table 6 in Appendix A3) [196, 199, 200].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 5.**

Comments. Full information is provided in the instructions for use of each drug or on the website of the State Register of Medicines (<https://grls.rosminzdrav.ru>) [196, 199, 200], as well as in the clinical guidelines for each group of oncological diseases presented in the rubricator of the Ministry of Health of the Russian Federation [201].

- To prevent the risk of an adverse outcome in patients with DILI due to antitumor drugs of the ICI class, **it is recommended** to modify the dose or cease the suspected drug, being guided by the degree of hepatotoxicity according to the US National Cancer Institute scale (Appendix D2): 1) for Grade 2 (G2), temporarily discontinue treatment until reaching G1; 2) for Grades 3–4 (G3–4),

permanently discontinue treatment until reaching G2 [202, 203].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 3.**

Comments. It is generally accepted that the development of Grade 2 hepatotoxicity requires temporary discontinuation of the suspected drug, with possible rechallenge if laboratory dynamics are positive. In the case of Grade 3–4 hepatotoxicity, rechallenge with the suspected drug is inappropriate [204]; however, this issue continues to be studied [205]. Principles for treating hepatotoxicity in patients with cancer are outlined in the RUSSCO practical guidelines.

3.2. Pharmacological therapy

The use of drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases (hepatotropic agents) in DILI is aimed at minimizing the need to discontinue the vital suspected drug, reduce its dosage, and delay therapy. There are no universal drugs that can be effectively used in the treatment of all forms of DILI [1, 13]. Conditionally, pharmacological agents used in DILI can be divided into two groups:

- 1) specific agents, effective in damage caused by a specific drug — acetylcysteine** (for damage caused by paracetamol**), #levocarnitine (for damage caused by valproic acid**);

- 2) drugs that are effective in specific patterns or phenotypes of DILI — glucocorticoids (GC), hepatotropic drugs (A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases).

3.2.1. Pharmacological therapy of DILI with drugs that have a specific action

- **It is recommended** to administer acetylcysteine** parenterally at 150 mg/kg over 15 minutes, then 50 mg/kg over 4 hours and then 100 mg/kg over 16 hours to patients with paracetamol-induced liver injury** to improve the prognosis [206–208].

**Grade of recommendation — A;
level of evidence — 3.**

Comments. Action of acetylcysteine**: reduction of formation of reactive oxygen species and compounds [209, 210], reduction of expression of Toll-like receptors 2 and 4 and TNF- α [211] and activation of guanylate cyclase [212]. In paracetamol**-induced DILI, two regimens of acetylcysteine** administering are used: 1) an intravenous 21-hour regimen (see above); 2) an oral 72-hour regimen with a loading dose of 140 mg/kg, then 70 mg/kg every 4 hours (up to 72 hours), providing a 40 % survival rate without liver failure compared to placebo — 27 % [2, 208, 213].

Intravenous administering is preferable in case of vomiting, gastrointestinal diseases, liver failure, pregnancy [214, 215]. In cases of massive paracetamol** poisoning, the dose of acetylcysteine** may be increased to 200 mg/kg over 16 hours [213, 216]. Time for optimal initiation of treatment with acetylcysteine** is no more than 24 hours after paracetamol** poisoning (the difference in mortality is 28 %) [206]. The main evidence for the effectiveness of acetylcysteine in treatment and prevention of DILI is presented in Table 7 in Appendix A3.

- To improve the prognosis in patients with DILI caused by valproic acid**, **it is recommended** to administer #levocarnitine once intravenously by drip at a dose of 100 mg/kg (but not more than 6 g) with an infusion rate of 30 minutes, followed by intravenous drip infusion at a dose of 15 mg/kg every 4 hours until the patient's condition stabilizes [1].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. Levocarnitine regulates the transport and metabolism of acetyl coenzyme A, which is necessary for plastic and energy metabolism, detoxification of xenobiotics, and has an anti-apoptotic effect [217]. Levocarnitine is prescribed for DILI with valproic acid** against the background of a decreased level of consciousness and/or hyperammonemia. Duration — until clinical improvement, a decrease in the level of ammonia in the blood (if initially elevated) or the appearance of side effects of levocarnitine [218, 219]. The result is 40 % increase in survival. Parenteral administering of the drug is more effective than oral [220, 221]. There is evidence of a positive effect of levocarnitine on hepatotoxicity in therapy with pegaspargase** [222, 223].

The main evidence of the effectiveness of #levocarnitine for the treatment and prevention of DILI is presented in Table 7 in Appendix A3.

3.2.2. Pharmacological therapy for specific patterns or phenotypes of DILI

Ursodeoxycholic acid** (UDCA**) and the spectrum of its application in DILI

UDCA** stimulates the cellular efflux of toxic lipophilic fatty acids, promotes their detoxification, and has an anticholestatic effect. The drug directly neutralizes reactive oxygen species, induces the synthesis of acetylcysteine and glutathione, stimulates the antioxidant and anti-inflammatory pathways of the transcription factor NRF2, prevents the activation of nuclear factor kappa-B (NF-κB), and slows hepatocyte apoptosis [224, 225]. The possibility

of using #UDCA** in DILI is considered by a number of professional societies and systematic reviews, usually at a dose of 10–15 mg/kg/day (in 2–3 doses) orally for up to 6–12 months or more in the absence of severe liver failure [2, 224, 226, 227]. No correlation was found between increasing doses of the drug and therapeutic efficacy [228, 229]. It affects both the severity of cholestasis and the hepatocellular pattern of damage [227].

- **It is recommended** to consider prescribing #UDCA** at a dose of 10–15 mg/kg/day to patients with DILI during antibacterial pharmacotherapy to improve clinical and laboratory parameters of the liver and maintain planned antibacterial therapy protocols in the absence of severe liver failure [224, 225, 227].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. The use of UDCA** (750–1500 mg daily) in DILI during anti-tuberculosis pharmacotherapy improves the profile of liver markers (ALT, ALP, TBL) compared to the control [230]. In the description of cases and case series of cholestatic and hepatocellular DILI (against the background of amoxicillin + clavulanic acid**, azithromycin**, rifampicin**, isoniazid**, pyrazinamide** therapy), the use of UDCA** in doses of 10–40 mg/kg/day led to a complete or partial improvement in clinical and laboratory parameters of the liver in periods of 2 to 5 months after the start of treatment with the drug [224, 229].

- **It is recommended** to consider the use of #UDCA** in patients with DILI during antitumor or immunosuppressive chemotherapy to improve clinical and laboratory parameters of the liver and maintain planned pharmacotherapy protocols in the absence of severe liver failure [224, 225, 227, 231].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 3.

Comments. In the description of cases and case series of cholestatic and hepatocellular DILI (associated with flutamide**, methotrexate**, capmatinib, pembrolizumab**, nivolumab**, leflunomide**, etc. therapy), the use of UDCA** in doses of 10–40 mg/kg/day led to a complete or partial improvement in clinical and biochemical parameters of the liver within 2 to 5 months from the start of treatment [224]. In a comparative RCT, the use of UDCA** at a dose of 20 mg/kg/day for 8 weeks in rheumatological patients with DILI during methotrexate** therapy had a positive effect on liver chemistries (ALT, AST, ALP, TBL) and the degree of impairment of liver detoxification function (according to the ¹³C-methacetin

breath test). The dose of 20 mg/kg was more effective than the dose of 15 mg/kg/day [231].

- **It is recommended** to consider prescribing UDCA** at a dose of 10–15 mg/kg/day to patients with severe itching associated with cholestatic DILI in the absence of severe liver failure [2, 224].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. UDCA** at doses of 750–900 mg daily reduced the severity of pruritus in DILI associated with antiandrogens, anabolic steroids, and systemic antimicrobials within 10 days to 1 month [232–235]. In severe refractory cholestatic skin pruritus in DILI, GCs (1 mg/kg/day or 40 mg daily) can be prescribed as second-line therapy; their effectiveness has been demonstrated in case series [236]. The main evidence for the efficacy of UDCA** for the treatment and prevention of DILI is presented in Table 7 in Appendix A3.

*Ademetionine** and the spectrum of its use in DILI*

Ademetionine** (S-adenosylmethionine) is a precursor of glutathione, inhibits cytochrome CYP2E1, suppresses the expression of TNF- α , induces the production of anti-inflammatory interleukin (IL) 10, has anticholestatic, antiapoptotic, and antifibrogenic effect [237, 238]. The ability of ademetionine** to act as an anticholestatic agent has been demonstrated in RCTs and recommendations of some professional associations [239, 240]. Domestic studies indicate the effectiveness of the substance also in case of mixed DILI phenotype [241].

- In patients undergoing antitumor or immunosuppressive pharmacotherapy (methotrexate**, GC), who have developed DILI, **it is recommended** to consider prescribing ademetionine** to improve clinical and laboratory parameters of the liver, reduce hepatogenic weakness and maintain planned treatment protocols [239, 241–243].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 4.

Comments. The use of ademetionine** in chemotherapy-induced DILI demonstrated a significant ($p < 0.05$) reduction in the levels of TBL, ALT, AST, and GGT by day 14 [241] with the most pronounced anticholestatic effect. The reduction in hepatogenic weakness/fatigue and the antidepressant effect persists for several months after completion of therapy [243, 244]. In the cholestatic type of DILI (often associated with methotrexate** and GC), a course of ademetionine** (2 weeks parenterally and 4 weeks orally) led to positive clinical and laboratory dynamics [245]. In cholestatic, hepatocellular, or mixed

patterns of DILI induced by antitumor drugs, ademetionine** is used at a dose of 800 mg daily (or 5–12 mg/kg/day) parenterally for 2 weeks, followed by oral administering of 800–1600 mg daily for up to 1–6 months. In cholestatic or mixed liver damage, combined use of ademetionine** with UDCA** (15–20 mg/kg/day) is possible until cholestasis resolves [198, 246].

- **It is recommended** to consider prescribing ademetionine** to patients with DILI during antibacterial pharmacotherapy to improve clinical and laboratory parameters of the liver and maintain planned antimicrobial treatment protocols [247].

Grade of recommendation — B;

level of evidence — 2.

Comments. In DILI associated with pharmacotherapy for pulmonary tuberculosis, the use of ademetionine** at 400 mg daily parenterally led to an improvement in the antioxidant status of the blood [248]. In a single-center RCT in 180 patients with pulmonary tuberculosis and DILI during anti-tuberculosis therapy (in 83.9 %, four first-line etiotropic drugs were used), the administering of a similar course of ademetionine** reduced cholestasis markers (TBL, GGT) to a greater extent and cytolysis (AST, ALT) to a lesser extent [247]. The main evidence of the effectiveness of ademetionine** for the treatment and prevention of DILI is presented in Table 7 in Appendix A3.

Phospholipids and the spectrum of their application in DILI

The use of phospholipids (phosphatidylcholines) in DILI is justified by their ability to induce endogenous antioxidants (hemoxygenase-1, superoxide dismutase), to help reduce oxidative damage to hepatocyte membranes, their organelles and membrane-associated structures, exerting an antioxidant and anticytolytic effect [249, 250]. The use of phospholipids in anticancer chemotherapy appears promising. In a retrospective study of 98 patients with stage IV gastric cancer treated with either oxaliplatin** (SOX) or oxaliplatin** and capecitabine** (XELOX) and who had a liver failure before treatment or developed severe liver damage after 1–2 cycles of chemotherapy, the use of phospholipids during chemotherapy increased 6-month progression-free survival and revealed a significant correlation between phospholipid treatment and the disease control rate (DCR) (univariate analysis, $p = 0.021$; multivariate analysis, $p = 0.044$) [251].

- **It is recommended** to consider administering phospholipids to patients with DILI associated with antibacterial chemotherapy to improve

clinical and laboratory parameters of the liver and maintain planned antibacterial treatment protocols [240, 252].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 4.

Comments. A 3-year retrospective multicenter study (183 patients) of parenteral use of phospholipids (5–10 mL/day for mild DILI, 10–20 mL/day for severe, and 30–40 mL/day for critical) showed that 34.97 % of patients achieved normal ALT levels and 40.98 % achieved normal AST levels [252]. A meta-analysis of 32 RCTs demonstrated the possible influence of phospholipids to TBL level in DILI [253]. Phospholipids are mainly used for the hepatocellular pattern of DILI at a dose of 250–1000 mg daily (5–20 mL) parenterally for up to 7–10 days, followed by 1800 mg daily orally divided into 3 doses per day for 4 to 12 weeks for the hepatocellular DILI [14].

• **It is recommended** to consider the administering of phospholipids to patients with DILI associated with hormone pharmacotherapy with gestagen or gestagen-estrogen drugs during pregnancy to improve clinical and laboratory parameters of liver [254].

Grade of recommendation — B;

level of evidence — 3.

Comments. Phospholipids can be used during pregnancy. Their parenteral use (250 mg daily (5 mL) for 7–10 days), followed by an oral administering (a total of 1800 mg daily divided into 3 doses per day for 2–3 weeks) in patients with DILI, exposed to progestogen or progestogen-estrogen agents during the first trimester of pregnancy, reduced transaminase activity by 58 % after 4 weeks of treatment, in contrast to 28.2 % in the control group [254].

• **It is recommended** to consider prescribing a fixed combination of glycyrrhizic acid + phospholipids** to patients with DILI during anti-tuberculosis and anti-tumor therapy to improve clinical and laboratory parameters of liver condition [255–257].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. In DILI occurred in patients with psoriasis receiving methotrexate**, parenteral administering of a combination of glycyrrhizic acid (200 mg daily) + phospholipids (500 mg daily)** for 10 days followed by glycyrrhizic acid (210 mg daily) + phospholipids (390 mg daily)** orally for up to 2 months improved laboratory parameters of the liver [256]. This combination, when administered parenterally (twice a week for 1 month) and followed by oral administering, led to ALT decrease in DILI associated with

anti-tuberculosis chemotherapy (isoniazid**, rifampicin**, pyrazinamide**, ethambutol**, ofloxacin**, kanamycin**) [257]. In women with DILI due to treatment of breast cancer with trastuzumab**, doxorubicin**, and paclitaxel**, the use of the combination daily for 2 weeks and then 3 times a week with the addition of 750 mg daily of UDCA** for the period of anticancer therapy ensured normalization of ALT, AST, and bilirubin [255]. The incidence of adverse reactions to fixed combinations of glycyrrhizic acid (glycyrrhizic acid + phospholipids**, glycyrrhizic acid + #UDCA**) is < 10.6 % [258]. The main evidence for the efficacy of phospholipids in treatment of DILI with established specific etiology is presented in Table 7 in Appendix A3.

Ornithine and the spectrum of its application in DILI

Ornithine is a rate-limiting intermediate of the ornithine cycle and an indirect precursor of endogenous antioxidants and polyamines necessary for maintaining the structural integrity of cells and cell cycle progression. Through conversion to arginine and subsequent release of nitric oxide, ornithine improves hepatic microcirculation [259, 260].

• **It is recommended** to consider the use of ornithine for treatment of patients receiving antitumor therapy if they develop DILI with latent or overt HE.

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 4.

Comments. Ornithine therapy (L-ornithine-L-aspartate, LOLA) at a dose of 9 g/day for 8 weeks was effective in stopping HE that developed in the context of DILI in 105 patients with ovarian and breast cancer receiving chemotherapy; in the treatment of minimal HE in the context of DILI in patients with rheumatoid arthritis who had been receiving methotrexate for more than 5 years** [261]. In DILI with signs of liver failure and HE associated with chemotherapy for hematological malignancies, ornithine supplementation led to the resolution of HE, a decrease in asthenic syndrome, and a decrease in the values of ALT, AST, ALP, GGT, TBL, and prothrombin time. The drug was administered once intravenously by drip at a dose of 10–20 g/day over 8–14 days, then orally at a dose of 9–18 g/day for 2–4 weeks or longer [262].

• **It is recommended** to consider the administering of ornithine to patients with DILI exposed to antitumor chemotherapy to improve clinical and laboratory parameters of the liver and maintain planned antitumor therapy protocols [264].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 4.

Comments. In patients with stage 1–2 hepatotoxicity according to the NCCN (National Comprehensive Cancer Network), the use of ornithine (LOLA) at a dose of 15 g/day orally for 20 days led to normalization of the sleep rhythm, a decrease in asthenic syndrome, a decrease in ALT, AST, bilirubin, GGT, alkaline phosphatase, and led to a decrease in the number of compelled changes in chemotherapy protocols [264]. In another study, taking ornithine (LOLA) at a dose of 15 g/day for 8 weeks led to an improvement in cognitive functions [265].

- According to the “Liver Cirrhosis and Fibrosis” Guidelines, **it is recommended** to prescribe ornithine to patients with DILI developed over pre-existing liver disease and with the onset or worsening of latent or overt HE for improving prognosis [266].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

Comments. The route of administering of the drug, its dose, and duration of treatment should be selected by the physician in accordance with the “Liver Cirrhosis and Fibrosis” Guidelines [266]. The main evidence for the effectiveness of ornithine for the treatment of DILI of established specific etiology is presented in Table 7 in Appendix A3.

Fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid and the spectrum of its application in DILI**

The drug’s action is primarily aimed at correcting mitochondrial dysfunction, which is one of the important pathogenetic factors in the development of DILI. Since the drug is a balanced infusion solution, it exerts a volume-dependent detoxifying effect [267–269].

- In patients with DILI, who have been exposed to anti-tuberculosis and anti-Helicobacter pharmacotherapy, **it is recommended** to consider prescribing a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** (400 mL intravenously for 10 days) to improve clinical and laboratory parameters of the liver and maintain planned antibacterial treatment protocols [247, 270, 271].

Grade of recommendation – B;

level of evidence – 2.

Comments. A fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** is effective in the treatment of DILI during tuberculosis therapy (normalization of ALT, AST, GGT, ALP and bilirubin activity in the blood) [247, 272–275] and anti-Helicobacter therapy [276]. In DILI caused by systemic antibacterial drugs

and NSAIDs, the use of a fixed combination of 400–800 mL/day for 14 days allowed for the normalization of ALT, AST and GGT levels, surpassing the control group on standard detoxification therapy [277].

- In patients with DILI exposed to antitumor chemotherapy, **it is recommended** to consider the use of a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** to improve clinical and laboratory parameters of the liver and maintain planned antitumor therapy protocols [271, 278, 279].

Grade of recommendation – B;

level of evidence – 3.

Comments. In cancer patients, a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** reduces the level of elevated liver chemistries and improves the quality of life by increasing indicators of social and physical activity, and mental health [278, 280–282]. In patients with hepatocellular, cholestatic or mixed pattern of DILI, exposed to antitumor chemotherapy, the drug can be administered parenterally at a dose of 400–800 mL/day by intravenous drip infusion over 4–12 days [198]. Preclinical studies have shown the absence of its effect on tumor growth and additivity in relation to some antitumor drugs (for example, gemcitabine**) [283].

- In patients with DILI, developed during pharmacotherapy with antipsychotic drugs, **it is recommended** to consider prescribing a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** to improve clinical and laboratory parameters of liver function and maintain planned antipsychotic therapy protocols [271, 284].

Grade of recommendation – B;

level of evidence – 2.

Comments. In a study involving 60 patients with mixed DILI treated with antipsychotics (haloperidol**, trifluoperazine**), the use of a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** (400 mL/day intravenously by drip for 12 days) improved liver function tests, quality of life (SF-36 questionnaire) due to physical functioning and general condition without affecting emotional and social functioning [284]. The main evidence for the effectiveness of the combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** for the treatment and prevention of DILI of established specific etiology is presented in Table 7 in Appendix A3.

Bicyclol and its spectrum of application in pulmonary leukemia

Bicyclol is a synthetic compound based on lignanschisandrin C, obtained from *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. In DILI, it increases the expression of proteins necessary for autophagy (HSPs — heat shock proteins, AMPK — AMP-activated protein kinase), as well as the activity of antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic pathways of the transcription factor NRF2 [285–289].

- **It is recommended** to consider prescribing #bicyclol to patients with hepatocellular and mixed pattern of DILI, who have been exposed to antitumor chemotherapy, to improve hepatic clinical and laboratory parameters and maintain planned antitumor therapy protocols [198, 290].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 5.

Comments. The use of #bicyclol orally at a dose of 75–150 mg daily (in 3 doses) for 3–6 months, as demonstrated to be effective in the treatment of DILI induced by antitumor drugs, is approved by the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) [198].

- In patients with DILI, developed during pharmacotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors (statins), **it is recommended** to consider prescribing #bicyclol 75 mg daily orally to improve clinical and laboratory parameters of liver function and maintain planned lipid-lowering therapy protocols [291].

Grade of recommendation — B;

level of evidence — 2.

Comments. A multicenter RCT demonstrated the efficacy and safety of bicyclol in statin-induced DILI (atorvastatin** and simvastatin**). The study involved 168 patients with elevated ALT within 2–5 ULN, who were prescribed bicyclol at 75 mg daily (in 3 doses) for 2 or 4 weeks. A decrease in ALT ($p < 0.01$) was observed after both 2- and 4-week therapy. After a 4-week course of treatment, normalization of ALT activity was observed in 74.68 % of patients [291].

- In patients with DILI against the background of anti-tuberculosis pharmacotherapy, **it is recommended** to consider prescribing #bicyclol to at 75–150 mg daily orally for up to 8 weeks to improve clinical and laboratory hepatic parameters and maintain planned antibacterial therapy protocols [292–294].

Grade of recommendation — B;

level of evidence — 2.

Comments. The use of bicyclol in patients with acute DILI, developed during antituberculosis therapy, allowed to reduce the ALT level, especially in the group receiving a higher dose [294, 295]. The drug is effective primarily in the

hepatocellular or mixed pattern of idiosyncratic DILI [292, 296]. In idiosyncratic DILI, ALT reduction is more effective with a bicyclol dose of 150 mg daily ($p < 0.001$) (already in the first week) than with a dose of 75 mg daily (the median time for ALT normalization is 29 and 16 days, respectively) [296]. The main evidence of the effectiveness of bicyclol for the treatment and prevention of DILI of established specific etiology is presented in Table 7 in Appendix A3.

Morpholinium Thiazotate and its spectrum of application in DILI

Morpholinium thiazotate acts as a scavenger of reactive oxygen and nitrogen species, slows the consumption of endogenous antioxidants, and inhibits proinflammatory macrophage polarization and apoptotic reactions [297–300]. Its ability to suppress the production of nitrotyrosine and peroxynitrite is significant for both liver and cardiovascular damage [301, 302].

- **It is recommended** to consider the use of morpholinium thiazotate in patients with DILI, associated with antibacterial chemotherapy, to improve clinical and laboratory parameters of the liver and maintain planned antibacterial therapy protocols [301, 303, 304].

Grade of recommendation — C;

level of evidence — 3.

Comments. Morpholinium thiazotate turned out to be effective in patients receiving prolonged antibacterial therapy, reducing transaminase activity and the TBL level ($p < 0.05$) [301]. It is capable of potentiating the effect of combination hepatotropic therapy and reducing the severity of DILI (based on ALT, AST, ALP, GGT, TBL) and oxidative stress during anti-tuberculosis treatment [304]. The drug in the form of morpholinium salt of thiazotic acid is usually used at a dose of 100 mg daily (intravenously) or 100–150 mg daily (intramuscularly) for up to 5 days, followed by a transition to oral administration of morpholinium thiazotate at a dose of 600–800 mg daily in 3–4 doses for up to 30 days for hepatocellular and mixed types of DILI [301]. The main evidence of the effectiveness of morpholinium thiazotate for the treatment and prevention of DILI of established specific etiology is presented in Table 7 in Appendix A3.

Combined use of hepatotropic drugs (ATC code A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases) in DILI

There are certain pathogenetic justifications for the combined use of a number of hepatotropic drugs (A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases) in the form of both non-fixed and fixed combinations, which allow for the

expansion of the spectrum of their hepatotropic action [272, 305]. In mixed pattern DILI, it is possible to use dual combinations of hepatotropic agents (A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases), one of which is effective against the hepatocellular pattern of injury, and the other — against the cholestatic pattern. The use of two drugs with anti-inflammatory action and targeting the hepatocellular pattern of damage is not considered rational [45]. In cholestatic or mixed liver damage, a combined use of ademetonine** with UDCA** is possible until cholestasis resolves [198, 306, 307]. Data on the successful combined use of GC with UDCA** in DI-ALH and liver injury on the background of ICI treatment have been obtained [308, 309]. The possible use of combination of phospholipids and bicyclol [310], acetylcysteine** with other drugs for the treatment of liver diseases [311], UDCA** and tocopherol [312], UDCA** and a fixed combination of glycyrrhizic acid + phospholipids** [257] in DILI has been demonstrated. The details of using a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** are discussed above.

3.2.3. Pharmacotherapy of some DILI phenotypes

Pharmacotherapy of DI-ALH

- **It is recommended** to use prednisolone** at a dose of 0.5–1 mg/kg/day orally for treatment of DI-ALH until the laboratory parameters of the liver are normalized, with subsequent dose reduction and gradual discontinuation of GC [14, 90, 313–315].

Grade of recommendation — B;
level of evidence — 3.

Comments. GCs affect the function and interaction of immune cells, proinflammatory cytokine signaling pathways, and apoptosis [316, 317]. There are no studies with specific recommendations for the use of GCs in DI-ALH [58], with the exception of monoclonal antibody-induced DILI [1, 198]. Therapy of such DILI with prednisolone** leads to a more rapid decrease in liver enzymes and a long-lasting, relapse-free therapeutic effect [318–321]. The use of GCs for 6–10 days can reduce liver injury and improve survival in patients with severe DILI with hyperbilirubinemia [322]. If it is impossible to differentiate DI-ALH from AIH, prednisolone** therapy is carried out until the laboratory hepatic parameters are normalized (in DI-ALH, the course is usually 1–2 months), followed by long-term observation of the patient [198, 314, 315]. In severe progressive DILI, immunosuppressive therapy

may be considered [323]. A combination of GC and UDCA** may be used in drug-induced cholestatic hepatitis with signs of hypersensitivity (eosinophilia, rash, fever), allowing for a more rapid decrease in bilirubin and transaminase levels in severe DILI [308]. There is limited experience with the use of GC in chronic DILI [324].

Pharmacotherapy of ICI-associated DILI

- **It is recommended** to use prednisolone** orally or #methylprednisolone** (1–1.5 mg/kg/day) parenterally in patients with ICI-associated liver injury for the treatment of immune-mediated hepatotoxicity until normalization of laboratory liver function tests, followed by dose reduction and gradual discontinuation of GC (see Fig. 2 in Appendix B) [2, 198, 325–327].

Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.

Comments. In patients with liver injury associated with ICI therapy, the use of GCs is indicated. Oral administration of 0.5–1 mg/kg/day of prednisolone** is advisable at the ALT level of 3–5 ULN and/or OBIL of 1.5–3 ULN after discontinuation of the suspected drug. If ALT increases to 5–20 ULN and/or TBL to 3–10 ULN or there are signs of liver failure, oral prednisolone** at a dose of 1–2 mg/kg/day or #methylprednisolone** intravenously at a dose of 1–1.5 mg/kg/day is indicated after withdrawal of the suspected drug. Upon positive dynamics in liver chemistries, the GCs dose can be reduced in 4 weeks [198, 325, 328]. The average duration of therapy is 1–3 months [2, 329]. There is no need to exceed the dose of 1.5 mg/kg/day of #methylprednisolone** due to the lack of additional effect [326, 327]. Liver damage sometimes spontaneously resolves without the use of GCs after discontinuation of the suspected drug [330, 331].

- In case of steroid resistance, or insufficient effectiveness, or intolerance to GCs in patients with DILI, associated with the use of ICI, **it is recommended** to prescribe mycophenolate mofetil** (500–1000 mg 2 times a day), tacrolimus** (1.5 mg 2 times a day), azathioprine** (1–2 mg/kg/day), antithymocyte immunoglobulin** (1.5 mg/kg/day), or plasmapheresis (PP) [198, 325, 332–337].

Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.

Comments. In cholestatic liver injury due to ICI accompanied by resistance to GC, the use of UDCA** led to improvement in 81.5 % of patients (average values: drug dose — 10.3 mg/kg, treatment duration — 182.5 days, time to improvement — 39.3 days) [338]. Key principles

for treating hepatotoxicity in patients with cancer are outlined in the RUSSCO practical guidelines, updated annually and available on the website. <https://www.rosoncweb.ru/standarts/suptherapy/2024/>.

Pharmacotherapy of hypersensitivity syndrome with liver involvement (DRESS syndrome)

- In patients with hypersensitivity syndrome and liver involvement (DRESS syndrome) **it is recommended** to use #prednisolone** at a dose of 1 mg/kg/day orally until normalization of hepatic laboratory parameters and clinical improvement, followed by a gradual reduction in the dose and discontinuation over 6–8 weeks for the treatment of immune-mediated hepatotoxicity [2, 339–342].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Comments. The use of prednisolone in DRESS syndrome leads to rapid resolution of the rash, disappearance of fever, and a decrease in liver dysfunction. The total duration of pharmacotherapy with the drug reaches 2–3 months, but in some patients with a high risk of autoimmune complications (diffuse connective tissue diseases, inflammatory bowel disease, etc.) it can be up to a year or longer [339, 343, 344]. The possibility of conducting pulse therapy with methylprednisolone** at a dose of 5–20 mg/kg for 3 days, followed by a slow dose reduction, is being considered; however, the question of the safety of such treatment due to a paradoxical increase in the risk of developing autoimmunity remains open [339].

- In patients with hypersensitivity syndrome with liver involvement (DRESS syndrome), **it is recommended** to prescribe steroid-sparing therapy: cyclosporine** (200 mg daily in two doses for 5 days), or mycophenolate mofetil** (500 mg 2 times/day), or rituximab** (1400 mg/week for 1 month), or cyclophosphamide** (intravenous 750 mg/m² with a transition after 11 days to a dose of 100 mg daily orally for 6 months) for the treatment of immune-mediated hepatotoxicity (in case of steroid resistance, relapse or impossibility of using target doses of GC), and to consider the use of PP for treatment [339, 345, 346].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 3.**

Pharmacotherapy of DI-SSC

The main pharmacotherapy measures for DI-SSC include the use of GCs (see Section “Pharmacotherapy of hepatitis associated with the use of immune checkpoint inhibitors”). However, steroid resistance may develop in patients with

DI-SSC or cholestasis [347–349]. In this case, the use of UDCA** (600 mg daily) in combination with a fibrate may have an additional positive effect on improving liver parameters [309].

Pharmacotherapy of VBDS (chronic cholestasis)

Pharmacotherapy for VBDS has not been developed, but there is some evidence of the effectiveness of using #UDCA** to correct dyslipidemia in this syndrome in doses from 750 mg daily to 30 mg/kg/day with a treatment duration of up to 9 weeks [81, 350, 351].

Pharmacotherapy of sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease of the liver

Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive liver disease (SOS/VOD) is a serious complication of hematopoietic stem cell transplantation, as well as exposure to pyrrolizidine alkaloids or some antitumor drugs (oxaliplatin**, gemtuzumabozogamicin, ICT, etc.). The use of UDCA** (12 mg/kg/day or 600 mg daily for 30–90 days) in the primary prevention of SOS/VOD appears promising; treatment with UDCA and some antithrombotic agents is associated with decrease of the incidence of this syndrome (OR = 0.38; 95% CI: 0.14–1.06; SUCRA = 0.720) [352, 353].

Pharmacotherapy of acute liver failure (ALF)

In cases of DI-ALF of specific etiology (for example, caused by an overdose of paracetamol** or the use of valproic acid**), it is necessary to remove the toxicant from the body as quickly as possible and to administer specific antidote therapy to improve the prognosis [1, 2, 354].

In the first 4 hours after paracetamol** intoxication, an intestinal adsorbent can be used to prevent further absorption of the toxicant [355]. The use of acetylcysteine** in such patients at an early stage can prevent the progression of HE (see Section “Acetylcysteine**)” [1, 2], and 70 % of patients can avoid the need for LT [356]. The features of the use of #levocarnitine in valproate-induced ALF are described in Section “Levocarnitine”.

The main approach to the treatment of DI-ALF of non-specific etiology is the use of extracorporeal detoxification methods (EDM) until liver function is restored [1] (see Section 3.3 “Other treatment”). Although this treatment modality does not affect survival in such patients, it helps them to undergo LT, which allows approximately 80 % of transplant recipients to survive for a year [355]. Maintenance therapy alone without LT is effective in only

10–30 % of patients with DI-ALF of non-specific etiology [346].

The use of acetylcysteine** is possible and is being discussed as a maintenance therapy for non-paracetamol-induced liver injury [357, 358]. The use of the drug in a three-day course in such patients with DI-ALF and non-severe (stages I–II) HE at an initial loading dose of 150 mg/kg/h for 1 h, followed by a transition to a dose of 12.5 mg/kg/h for 4 h and subsequent continuous infusion at a dose of 6.25 mg/kg for 67 h, made it possible to increase transplant-free survival to 52 %, while in the placebo group it was only 30 % ($p = 0.04$) [359, 360].

Treatment with #acetylcysteine** significantly improves survival in patients without LT (55.1 % vs. 28.1 %) and also provides a shorter hospital stay (SMD = -1.62 ; $p < 0.001$), without affecting overall survival though [361]. However, in cases of DI-ALF due to anti-TB medication, although it significantly reduces the length of hospitalization, it does not affect mortality [362].

Routine use of GCs in idiosyncratic DILI is undesirable [1], but they may be useful in patients with severe DILI who do not respond to traditional treatment [363].

3.3. Surgical treatment

Liver transplantation

- **It is recommended** to consider performing LT in patients with DILI and severe liver failure to prevent fatal outcome [14, 145, 364–366].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

Comments. DILI is the main cause of ALF, which, according to the publications, requires LT in 18 % of cases [181, 367–371]. It is usually performed when conservative management is ineffective [14, 371, 372], as well as in some cases of DILI with the phenotype of VBDS, progressive portal hypertension [2, 14, 20, 373]. In the case of acute severe DILI, the patient's management approach should be discussed jointly with the LT center [374]. Graft and patient survival after LT in ALF due to DILI is lower comparatively to LT performed for other reasons [375–378]. Patients with ALF are assigned Status 1 for LT (Table 9 in Appendix A3).

- **It is recommended** to determine the MELD score (or its modifications) in patients with DILI and ALF, to assess the need for LT [20, 185].

Grade of recommendation – C;

level of evidence – 5.

Comments. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) is the most widely used

prognostic tool of 90-day survival in patients with advanced liver disease. Appendix A3 provides calculating formulas. MELD has been shown to effectively predict 1-year mortality and the need for LT in patients with DILI [20, 178].

3.4. Other treatment modalities

EDMs are used in the treatment of patients with liver failure, but the indications for them in DILI are not standardized. Possible mechanisms of action of EDMs in DILI include the removal of exogenous and endogenous toxicants, modulation of the immune response, and replacement of deficient factors [379]. The main situations in which EDMs are considered in DILI include severe, progressive, or fulminant liver damage, lack of response to standard therapy [380, 381], immune-mediated liver injury [280], and before LT [379]. In cases of severe (including immune-mediated) liver injury, EDMs can halt the progression of liver injury and prevent the development of acute liver failure and an unfavorable outcome [205, 382]. According to some data, EDMs are more effective if initiated in the early stage of liver injury, before the development of irreversible changes, and act as salvage therapy in severe liver damage [383]. Before LT, EDMs are used as a bridge technique, which allows to gain time, stabilize the patient's condition, and improve their prognosis before surgery [384].

Currently, the greatest experience with its use has been accumulated with PP (PlasmaExchange, PLEX). In some studies, the use of PP was associated with improved survival in patients with severe forms of DILI, as well as improved clinical and laboratory parameters [385, 386]. A systematic review showed that PP in patients with ALF improves 30- and 90-day LT-free survival [387]. PP can be considered as one of the potential treatment options and should be used in DILI in combination with other treatment options. It is necessary to take into account that PP is associated with fairly serious risks: infections, bleeding, thrombosis, allergic reactions, and electrolyte disturbances. Other EDM options used in ALF, including those due to DILI, include hemodialysis, hemodiafiltration (HDF), selective plasmfiltration, plasmadialfiltration, selective bilirubin absorption in plasma, albumin dialysis using a molecular adsorbent recirculating system (Molecular Adsorbent Recirculating System, MARS) or a fractionated plasma separation and adsorption system (FPSA or Prometheus) [388]. The effectiveness of some

of them has been demonstrated primarily in case series of ALF due to DILI, including those combined with acute kidney injury and severe cholestatic liver disease [389, 390]. There are data on the effectiveness of the albumin dialysis method (e.g., MARS, Prometheus) in patients with DILI, especially with the cholestatic pattern [390–394].

- In patients with DILI with liver failure, cholestatic pattern of DILI with severe clinical symptoms, **it is recommended** to consider EDM (PP, etc.) in order to improve clinical and laboratory parameters, increase patient survival, stop the progression of liver damage, prevent the increase in ARF and unfavorable outcome [205, 379, 382–384, 386, 387, 395–398]. The decision to use EDM is made on an individual basis, and the choice of detoxification modality depends on its availability for a specific medical institution and the parameters of the patient's condition [379].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Comments. EDM should only be performed by qualified medical personnel in a specially equipped department.

4. Medical rehabilitation and sanatorium-resort treatment, medical indications and contraindications for the use of medical rehabilitation methods, including those based on the use of natural healing factors

Specific measures of medical rehabilitation and sanatorium-resort treatment for patients with DILI have not been developed.

5. Prevention and follow-up monitoring, medical indications and contraindications for the use of prevention methods

Effective prevention of DILI is a systemic program that requires scientifically based control of potentially hepatotoxic drugs by regulatory authorities (suspension of sales or direct recall, revision of instructions for use of drugs, restriction of their use), the establishment of risk management by pharmaceutical companies (pharmacovigilance, development of appropriate surveillance and risk management strategies, active research, revision of instructions for use of drugs and communication of risk information), DILI risk management in clinical practice by specialists (regular monitoring during treatment, early detection of DILI, proper diagnosis, decision to discontinue treatment or reduce the

dose of the drug), as well as public education on drug safety and their rational use.

It is important to comply with the requirements for prescribing drugs to prevent DILI: strict adherence to the instructions for the drug (indications and contraindications) and taking into account drug interactions, including the simultaneous use of dietary supplements and herbal products [145, 364, 394].

5.1.1. Primary prevention of DILI

- For primary prevention of DILI, **it is recommended** to assess the patient's drug history and the presence of risk factors for the development of DILI before prescribing potentially hepatotoxic drugs [45].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Comments. The main risk factors for DILI, associated with some drugs, are described in Table 4 (Appendix A3) and, in some cases, are also noted in the instructions for use of the drug. To obtain information on drug hepatotoxicity and risk factors, physicians should actively use interactive websites such as LiverTox [145, 364].

- **It is recommended** to carry out regular clinical and laboratory monitoring during the administration of drugs with a high risk of hepatotoxicity for the prevention and prompt detection of DILI in patients [45, 90].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

Comments. The monitoring schedule of clinical and laboratory parameters is determined by the type of a drug, instructions for its use, the patient's initial condition and existing risk factors for DILI, as well as the clinical guidelines for the nosologies for which the drug is prescribed. The use of most drugs, known for adverse reactions in the form of hepatotoxicity (specified in the instructions for the drug), it is generally necessary to monitor the liver chemistries (ALT, AST, ALP, bilirubin) in 4–6 weeks intervals, especially during the first 6 months of treatment with the drug [145, 399].

- When prescribing potentially hepatotoxic drugs, **it is recommended** to discuss with the patient the need to immediately inform the doctor about the appearance of new symptoms and/or an increase in the severity of symptoms (such as weakness, jaundice, abdominal pain/discomfort, nausea/vomiting, itching or darkening of urine) in order to promptly identify DILI [13, 400, 401].

**Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.**

- **It is recommended** that before prescribing potentially hepatotoxic drugs to patients with underlying liver disease, it is necessary to assess its severity, the possible risk of developing DILI, and determine the initial level of the liver chemistries (ALT, AST, ALP, bilirubin) for primary prevention of DILI, its timely diagnosis, and prevention of adverse outcomes [13, 94, 400–402].

Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.

- Before prescribing potentially hepatotoxic drugs to patients with underlying chronic liver diseases and impaired liver function in order to prevent development and adverse outcomes of DILI, **it is recommended** to: a) assess the benefits/risks of therapy; b) make a decision on the use of drugs on an individual basis, balancing the risks and benefits of therapy; c) develop an individual plan for preventive monitoring of liver condition during therapy [13, 364].

Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.

- For the primary prevention of DILI, **it is recommended** to warn patients on the need to notify their physician about the use of dietary supplements and herbal products and to inform patients that dietary supplements and herbal products can be the cause of DILI [13, 90, 364, 403].

Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.

5.1.2. Secondary prevention of DILI

- When DILI is diagnosed, **it is recommended** that the physician make an entry in the medical documentation (medical history, outpatient medical record) indicating the suspected or causative drug (dietary supplement, herbal product) with a description of the adverse reaction and give a patient the medical document to minimize the risk of recurrence of DILI [14, 90, 364, 399].

Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.

Comments. In case of adverse drug reactions, it is mandatory to make a corresponding entry in the patient's medical record, indicating the suspected or causative drug, and provide the patient with medical documentation describing the adverse reaction and the etiologic factor. If an adverse drug reaction (ADR) is detected and its cause is determined, Roszdravnadzor (Federal Service for Surveillance in Healthcare) should be notified by completing the special form "Notification of an Adverse Reaction, Adverse Reaction, or Lack of Expected Therapeutic Effect of a Medicinal Product", available at the Roszdravnadzor website (<https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/moni->

[tpspringlp](https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/moni-)). Completed forms should be sent to: pharm@roszdravnadzor.ru.

- For secondary prevention of DILI, **it is recommended** to inform the patient, who had the condition, about the need to report this to their medical care providers and to present the relevant document, as well as to prevent independent repeated use (without a doctor's prescription) of the causative drug (dietary supplement, herbal product) and to avoid other drugs (dietary supplement, herbal products) of the same pharmacological group to minimize the risk of recurrent DILI [14, 90].

Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.

- It is not recommended to re-prescribe drugs that previously caused DILI to a patient, except in cases where the drug is vital and there is no adequate alternative for secondary prevention of DILI [13, 14, 90].

Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.

Comments. The decision to re-prescribe a medication that previously caused DILI should be made in cases where the benefit of its use outweighs the potential risk of developing severe DILI in this patient within the framework of a medical council or medical commission.

5.2. Follow-up observation

- **It is recommended** to all patients with DILI to undergo a routine examination (checkup, consultation) with a gastroenterologist, and in their absence, a routine observation (examination, consultation) with a general practitioner or a family physician for a dynamic assessment and determination of the duration of follow-up observation [20, 58, 145, 178, 390–392].

Grade of recommendation – C;
level of evidence – 5.

Comments. Based on the approach to follow-up observation, patients with DILI can be divided into three groups: 1) Patients with acute and persistent DILI should be monitored until complete recovery (or achievement of another clinical outcome) [20, 169, 178, 404, 405]. Most often, acute DILI resolves within 6 months after discontinuation of the suspected drug with a good prognosis, but in some patients liver failure or irreversible changes may develop. Patients with the cholestatic pattern of DILI have a higher risk of developing chronic liver damage [20, 169, 178, 404, 405]; 2) Patients with DI-ALH, after its resolution, should be monitored for 3 years with assessment of ALT activity once every 6 months to exclude true AIH [58, 64, 314, 323]. The main difference

of DI-ALH from true AIH is the resolution of DILI after discontinuation of the suspected drug (with or without a short course of GC) and the absence of relapses [314]; 3) Patients with chronic DILI should be monitored depending on the phenotype of DILI, the presence of complications, the scope of their examination is determined on an individual basis [145, 406, 407].

5.3. Pharmacological prevention of DILI

- **It is recommended** to consider prescribing #ademetonine** 400 mg intravenously for 60 days to patients receiving cyclosporine** to prevent the development of DILI [408].

Grade of recommendation – B;
level of evidence – 2.

Comments. A double-blind, randomized, controlled study found that ademetonine** at a dose of 400 mg once a day intravenously for 60 days, in combination with basic psoriasis therapy (cyclosporine**), reliably prevented an increase in the level of transaminases, alkaline phosphatase, and bilirubin ($p < 0,05$) [408].

- In patients receiving antitumor therapy **it is recommended** to consider prescribing #ademetonine** orally at a dose of 800 mg per day divided into two doses during the course of treatment to prevent the development of DILI and maintain planned antitumor therapy protocols [409, 410].

Grade of recommendation – C;
level of evidence – 4.

Comments. In a retrospective study of the efficacy of ademetonine in preventing hepatotoxicity in 105 patients with colorectal cancer receiving adjuvant therapy with FOLFOX (fluorouracil + calcium folinate + oxaliplatin), changes in or discontinuations of the chemotherapy protocol in the group, receiving ademetonine were observed in 14 % of cases, compared to 71 % in the control group [409]. Similar results were obtained in a study of 78 patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy using the XELOX (oxaliplatin + capecitabine + bevacizumab) regimen [410].

- In patients receiving antitumor therapy, **it is recommended** to consider the use of a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** (intravenously daily for 5 days, 400 mL per day) to prevent the development of DILI and maintain planned antitumor therapy protocols [198, 279].

Grade of recommendation – B;
level of evidence – 2.

Comments. In a prospective, controlled, open-label RCT of 66 patients with ovarian cancer

who received chemotherapy using cisplatin** and carboplatin**, the inclusion of a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** to adjuvant therapy ensured no increase in ALT, AST, and ALP levels [279]. In a study of 145 patients with colorectal cancer who received the FOLFOX and FOLFIRI (irinotecan** + calcium folinate** + fluorouracil**) regimens, the use of this aforementioned fixed combination reduced the hepatotoxicity of the chemotherapy [318]. According to the RUSSCO recommendations, for the prevention of DILI, **it is recommended** to prescribe a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** at a dose of 400 mL intravenously by drip once a day for at least 4 days after each course of chemotherapy to prevent hepatotoxic reactions [198].

- In patients receiving anti-tuberculosis therapy, simultaneously with its start, **it is recommended** to consider oral administration of acetylcysteine** (600 mg 2 times a day) or parenteral administration of ademetonine** (400 mg/day parenterally, 10 days) or a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** (400 mL/day parenterally, 10 days) or morpholinium thiazotate (600 mg/day up to 1 month) to prevent the development of DILI [304, 411–414].

Grade of recommendation – B;
level of evidence – 3.

Comments. In a RCT of tuberculosis patients who were prescribed #acetylcysteine**, no hepatotoxicity was recorded (compared to 37.5 % in the control group) [411]. In another study DILI developed later and laboratory parameters normalized faster after the withdrawal of anti-tuberculosis drugs on the background of #acetylcysteine** therapy [414]. According to a meta-analysis, the administration of #acetylcysteine** significantly reduces the incidence of DILI associated with anti-tuberculosis medication (OR = 0.09), compared to placebo [413].

In RCT, infusion therapy with ademetonine** and a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** during anti-tuberculosis therapy reduced laboratory parameters of the liver compared to the control group by day 11 of treatment [412].

Concomitant administration of morpholinium thiazotate to patients with pulmonary tuberculosis (TB) prevented DILI in 56.3 %. Furthermore, severe DILI was absent, and the drug's positive effect on oxidative stress and systemic inflammation was demonstrated [304].

- In patients over 60 years of age, receiving antitumor therapy, **it is recommended** to consider prescribing #bicyclol at a dose of 25 mg 3 times a day during the course of chemotherapy to prevent the development of DILI [290, 415].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Comments. A randomized study included 300 patients over 60 years of age receiving anticancer therapy. The study group prophylactically took #bicyclol at a dose of 25 mg 3 times a day during the course of chemotherapy; the control group did not receive any drugs to prevent DILI. It was found that prophylactic administration of #bicyclol reduced the incidence of DILI in patients to 17.1 % compared to 47.1 % in the control group. The proportion of severe DILI was significantly lower in the prophylactic #bicyclol group compared to the control group (0.7 % and 12.4 % of patients, respectively). An assessment of the drug's effect on the prevention of DILI depending on specific chemotherapy regimens was not conducted [290].

- In patients after kidney transplantation, **it is recommended** to consider the administration of #bicyclol at 75 mg/day for 12 weeks, along with basic therapy, immediately after surgery to prevent the development of DILI [416].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.**

Comments. The efficacy of #bicyclol in the prevention of DILI due to immunosuppressive therapy for solid organ transplantation was demonstrated in a retrospective cohort study. Patients after kidney transplantation received two regimens: mycophenolate mofetil** + cyclosporine** + prednisolone** or mycophenolate mofetil** + tacrolimus** + prednisolone**. A detailed analysis of the contribution of each drug to the development of DILI was not conducted. 745 cases were included, while 456 patients additionally took #bicyclol 75 mg/day for 12 weeks immediately after surgery. The incidence of DILI in the early postoperative period was significantly lower in the #bicyclol group (4.82 % compared with 20.76 % in the control group, $p = 0.001$) [416].

- **It is recommended** to consider the use of UDCA** at a dose of 375 mg/day for the prevention of DILI in individuals receiving flutamide** [417].

**Grade of recommendation — C;
level of evidence — 4.**

Comments. A retrospective study evaluated the prophylactic use of 375 mg/day of UDCA in 181 patients with prostate cancer receiving flutamide. ALT elevations were less frequent in patients

receiving UDCA, and severe liver injury reported only in the group not receiving the drug [417].

- **It is recommended** to consider prescribing #UDCA** at a dose of 10 mg/kg for up to 7 months for the prevention of DLI in individuals with acne receiving isotretinoin and systemic hormonal contraceptives (combined oral contraceptives) [418].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Comments. In RCT in women with severe acne (60 patients), the use of UDCA** at a dose of 10 mg/kg for 7 months in combination with isotretinoin and systemic hormonal contraceptives reduced the incidence of increased ALT and AST (5.3 % vs. 63.6 % in the control group), improved the tolerability of pharmacotherapy, and prevented treatment discontinuations (13.6 % in the control group) [418].

- In patients with underlying liver disease, receiving treatment with HMG-CoA reductase inhibitors, **it is recommended** to consider prescribing UDCA** to prevent DILI and enhance the lipid-lowering effect [419].

**Grade of recommendation — B;
level of evidence — 2.**

Comments. In the multicenter comparative study RAKURS (262 patients), with the prophylactic administration of UDCA** simultaneously with HMG-CoA reductase inhibitors, no increase in serum transaminases was observed, but an increase in the hypolipidemic effect was noted [419, 420]. Liver diseases, including compensated cirrhosis, are not a limitation for the administration of HMG-CoA reductase inhibitors [421].

- In patients receiving methotrexate therapy**, **it is recommended** to prescribe folic acid** to prevent adverse reactions, including DILI [422, 423].

**Grade of recommendation — A;
level of evidence — 1.**

Comments. A number of side effects, including hepatotoxicity, associated with methotrexate** therapy are due to folic acid deficiency. According to a meta-analysis of RCTs, folic acid** prevents methotrexate-induced increase in serum transaminases** with a relative risk reduction of 76.9 % (absolute risk reduction of 16 %) and also reduces frequency of patient refusal to take methotrexate** for any reason (relative risk reduction of 60.8 %, absolute risk reduction of 15.2 %) [423]. Folic acid is administered at a dose of 5 mg/week on a different day than methotrexate**.

6. Organization of medical care

The current Federal Law No. 61-FL “On the circulation of medicinal product” dated April 12,

2010 (with subsequent amendments and additions) states that “medications in circulation in the Russian Federation are subject to efficacy and safety monitoring in order to identify possible negative consequences of their use, individual intolerance, warning healthcare workers... and their protection from the use of such medicinal products”. Subjects of medicinal product circulation are obliged to report in the established manner “side effects, adverse reactions, serious adverse reactions, unexpected adverse reactions during the use of medicinal products, individual intolerance, lack of effectiveness of medicinal products, as well as other facts and circumstances posing a threat to the life or health of humans or animals during the use of medicinal products and identified at all stages of circulation of medicinal products in the Russian Federation and other countries” (Article 64. Pharmacovigilance) [424].

Medical care, with the exception of medical care within the framework of clinical trials, in accordance with the Federal Law of 21.11.2011 No. 323-FL “On the fundamentals of health protection of citizens in the Russian Federation”, is organized and provided [425]:

Health care, with the exception of medical care within the framework of clinical trials, in accordance with Federal Law No. 323-FL of November 21, 2011, “On the fundamentals of health protection of citizens in the Russian Federation”, is organized and provided:

1) in accordance with the regulations on the organization of medical care by type, which are approved by the authorized federal executive body;

2) in accordance with the procedures for providing care in the specialty of “gastroenterology”, which are mandatory for implementation by all medical organizations in the Russian Federation [426];

3) on the basis of these clinical guidelines;

4) taking into account the standards of medical care approved by the authorized federal executive body.

The outpatient phase is for the management of patients with mild DILI, who have no risk factors for an unfavorable prognosis; patients with resolving DILI; and patients with chronic DILI.

The inpatient phase is for the management of patients with moderate to severe DILI and acute liver failure.

Indications for hospitalization

6.1. Indications for emergency hospitalization in a medical facility:

Moderate and severe DILI (including cases corresponding to Hay’s law, with signs of acute liver failure).

6.2. Indications for planned hospitalization in a medical organization:

– the need for diagnostic procedures that cannot be performed on an outpatient basis (e.g., ultrasound-guided percutaneous liver biopsy or laparoscopic liver biopsy);

– the need for differential diagnostic procedures to exclude other causes of liver injury that cannot be performed on an outpatient basis (e.g., ultrasound-guided percutaneous liver biopsy or laparoscopic liver biopsy);

– the combination of DILI with other conditions that complicate its course, requiring multidisciplinary patient management and/or 24-hour monitoring.

In case of planned hospitalization, which is indicated for the performance of surgical diagnostic or therapeutic procedures (for example, performing an ultrasound-guided percutaneous liver biopsy or a laparoscopic liver biopsy), hospitalization is performed in a surgical hospital.

6.3. Indications for patient discharge from a medical facility:

– a sustained reduction in clinical and laboratory signs of the disease;

– compensation of developed complications, if they were observed previously;

– the absence of severe adverse reactions to the adjusted treatment;

– the possibility of oral administration of the drug and the elimination of the need for regular parenteral administration.

7. Additional information

(including factors influencing the outcome of the disease or condition)

No additional information is available.

Criteria for assessing the quality of medical care

No.	Quality criteria	Performance assessment(yes/no)
1	An initial appointment (examination, consultation) with a gastroenterologist or general practitioner has been completed	Yes/No
2	The patient's drug history was assessed	Yes/No
3	A CBC test, a general biochemical blood test (with detection of the activity of ALT, AST, ALP, GGT, TBL, direct (conjugated) bilirubin, indirect (unconjugated) bilirubin, albumin, assessment of prothrombin (thromboplastin) time in the blood or plasma, determination of INR) were performed	Yes/No
4	The laboratory pattern of DILI was determined with the calculation of the <i>R</i> index	Yes/No
5	The assessment of compliance with the DILI criteria has been completed	Yes/No
6	The suspected drug, herbal product, or dietary supplement has been discontinued, except in cases where the drug is vital and there is no adequate alternative (if there are indications and no contraindications)	Yes/No
7	Treatment with acetylcysteine** was performed (in patients with paracetamol-induced DILI**)	Yes/No
8	Treatment with #levocarnitine was performed (in patients with valproic acid-induced DILI**)	Yes/No
9	Treatment with prednisolone** was performed (for patients with drug-induced autoimmune-like hepatitis)	Yes/No
10	An appointment for a follow-up observation (examination, consultation) with a gastroenterologist or general practitioner (family physician) or general physicians was made	Yes/No

References / Литература

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
- Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology.* 2023;77(3):1036–65. DOI: 10.1002/hep.32689
- Chen M., Suzuki A., Borlak J., Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015;63(2):503–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.016
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. Geneva, 2020. URL: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2020/06/CIOMS_DILI_Web_16Jun2020.pdf
- Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury – types and phenotypes. *N Engl J Med.* 2019;381(3):264–73. DOI: 10.1056/NEJMra1816149
- Li M., Wang Y., Lv T.T., Liu J.M., Kong Y.Y., Jia J.D., et al. Mapping the incidence of drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2023;24(5):332–9. DOI: 10.1111/1751-2980.13205
- Lucena M.I., Sanabria J., García-Cortes M., Stephens C., Andrade R.J. Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(9):862–74. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30006-6
- Yu S., Li J., He T., Zheng H., Wang S., Sun Y., et al. Age-related differences in drug-induced liver injury: A retrospective single-center study from a large liver disease specialty hospital in China, 2002–2022. *Hepatol Int.* 2024;18(4):1202–13. DOI: 10.1007/s12072-024-10679-1
- Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N., García-Cortes M., Fernández M.C., Romero-Gomez M., et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001–9. DOI: 10.1002/hep.22895
- Chalasani N., Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2246–59. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.001
- Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., Pelaez G., achkoria K., García-Ruiz E., et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129(2):512–21. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006
- Reuben A., Koch D.G., Lee W.M.; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52(6):2065–76. DOI: 10.1002/hep.23937
- Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., Wong R.J., Reddy K.R.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):878–98. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):85–115. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):85–115. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
- Daly A.K. Genetics of drug-induced liver injury: Current knowledge and future prospects. *Clin Transl Sci.* 2023;16(1):37–42. DOI: 10.1111/cts.13424
- Cirulli E.T., Nicoletti P., Abramson K., Andrade R.J., Björnsson E.S., Chalasani N., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) investigators; International DILI consortium (iDILIC). A missense variant in PTPN22 is a risk factor for drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1707–16.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.034

17. Hautekeete M.L., Horsmans Y., Van Waeyenberge C., Demanet C., Henrion J., Verbist L., et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate – induced hepatitis. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1181–6. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70404-x
18. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J., Wu J.C., Lai S.L., Yang S.Y., et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 2002;35(4):883–9. DOI: 10.1053/jhep.2002.32102
19. Nicoletti P., Devarbhavi H., Goel A., Venkatesan R., Eapen C.E., Grove J.I., et al. Genetic risk factors in drug-induced liver injury due to isoniazid-containing antituberculosis drug regimens. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(4):1125–35. DOI: 10.1002/cpt.2100
20. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Investigators. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66(4):1275–85. DOI: 10.1002/hep.29283
21. Andrade R.J., López-Ortega S., López-Vega M.C., Robles M., Cueto I., Lucena M.I. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: A 2008 update. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008;1(2):261–76. DOI: 10.1586/17512433.1.2.261
22. Dakhouli L., Ghabril V., Gu J., Navarro V., Chalasani N., Serrano J.; United States Drug Induced Liver Injury Network. Heavy consumption of alcohol is not associated with worse outcomes in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury compared to non-drinkers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(5):722–9.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.036
23. Van Roey G., Goos W., Claessens C., Hoorens A., Verlinden W., Schouten J. Acute grade IV toxic hepatitis due to the e-cigarette. *Acta Gastroenterol Belg*. 2024;87(1):44–7. DOI: 10.51821/87.1.11378
24. Liu A., Walter M., Wright P., Bartosik A., Dolciemi D., Elbasir A., et al. Prediction and mechanistic analysis of drug-induced liver injury (DILI) based on chemical structure. *Biol Direct*. 2021;16(1):6. DOI: 10.1186/s13062-020-00285-0
25. Zhang H., Ding L., Zou Y., Hu S.Q., Huang H.G., Kong W.B., et al. Predicting drug-induced liver injury in human with Naïve Bayes classifier approach. *J Comput Aided Mol Des*. 2016;30(10):889–98. DOI: 10.1007/s10822-016-9972-6
26. Pessayre D., Fromenty B., Berson A., Robin M.A., Lettèron P., Moreau R., et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev*. 2012;44(1):34–87. DOI: 10.3109/03602532.2011.604086
27. Albrecht W., Kappenberg F., Brecklinghaus T., Stoeber R., Marchan R., Zhang M., et al. Prediction of human drug-induced liver injury (DILI) in relation to oral doses and blood concentrations. *Arch Toxicol*. 2019;93(6):1609–37. DOI: 10.1007/s00204-019-02492-9
28. Sandhu N., Navarro V. Drug-induced liver injury in GI practice. *Hepatol Commun*. 2020;4(5):631–45. DOI: 10.1002/hep4.1503
29. Lin J., Li M., Mak W., Shi Y., Zhu X., Tang Z., et al. Applications of in silico models to predict drug-induced liver injury. *Toxics*. 2022;10(12):788. DOI: 10.3390/toxics10120788
30. Lee K.S., Oh S.J., Kim H.M., Lee K.H., Kim S.K. Assessment of reactive metabolites in drug-induced liver injury. *Arch Pharm Res*. 2011;34(11):1879–86. DOI: 10.1007/s12272-011-1108-x
31. Onfiani G., Nascimbeni F., Carubbi F. A case of statin-induced liver injury with positive rechallenge with a second statin. Is there a class effect? *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(6):1151–5. DOI: 10.1515/jbcp-2021-0013
32. 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
33. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
34. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002;22(2):145–55. DOI: 10.1055/s-2002-30105
35. Low E.X.S., Zheng Q., Chan E., Lim S.G. Drug induced liver injury: East versus West – a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):142–54. DOI: 10.3350/cmh.2019.1003
36. Meier Y., Cavallaro M., Roos M., Pauli-Magnus C., Folkers G., Meier P.J., et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(2):135–43. DOI: 10.1007/s00228-004-0888-z
37. Idilman R., Bektas M., Cinar K., Toruner M., Cerit E.T., Doganay B., et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: A single-center experience. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(6):e128–32. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c5e9cc
38. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med*. 2016;28:9–16. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.12.017
39. Byeon J.H., Kil J.H., Ahn Y.C., Son C.G. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol*. 2019;233:190–6. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.006
40. Wang J., Ma Z., Niu M., Zhu Y., Liang Q., Zhao Y., et al. Evidence chain-based causality identification in herb-induced liver injury: Exemplification of a well-known liver-restorative herb *Polygonum multiflorum*. *Front Med*. 2015;9(4):457–67. DOI: 10.1007/s11684-015-0417-8
41. Byeon J.H., Kil J.H., Ahn Y.C., Son C.G. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol*. 2019;233:190–6. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.006
42. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Барановский А.Ю. Лекарственные поражения печени: клинические рекомендации для врачей. СПб., 2017. [Raikhelson K.L., Palgova L.K., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Baranovsky A.Yu. Drug-induced liver injury: Clinical guidelines for physicians. St. Petersburg, 2017. (In Russ.)].
43. Brennan P.N., Cartledge P., Manship T., Dillon J.F. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury (DILI). *Frontline Gastroenterol*. 2021;13(4):332–6. DOI: 10.1136/flgastro-2021-101886
44. Драккина О.М., Маев И.В., Ахмедов В.А., Воложанина Л.Г., Долгушина А.И., Игумнова О.А. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;12:5–48. [Drapkina O.M., Maev I.V., Akhmedov V.A., Vologzhanina L.G., Dolgushina A.I., Igumnova O.A., et al. Clinical guidelines. Drug-induced liver injury (DILI) in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;12:5–48. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-5-48
45. Mao Y., Ma S., Liu C., Liu X., Su M., Li D., et al.; Technology Committee on DILI Prevention, Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group on Drug-Induced Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: An update. *Hepatol Int*. 2024;18(2):384–419. DOI: 10.1007/s12072-023-10633-7
46. Kleiner D.E. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):364–72. DOI: 10.1055/s-0029-1240005
47. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: System-

- atic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661–70. DOI: 10.1002/hep.26709
48. Zhang X., Ouyang J., Thung S.N. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):547–64. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.004
 49. Bonkovsky H.L., Kleiner D.E., Gu J., Odin J.A., Russo M.W., Navarro V.M., et al.; U.S. Drug Induced Liver Injury Network Investigators. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology*. 2017;65(4):1267–77. DOI: 10.1002/hep.28967
 50. Rabinowich L., Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: An uncommon culprit of a common disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:168905. DOI: 10.1155/2015/168905
 51. Goodman Z.D. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2002;6(2):381–97. DOI: 10.1016/s1089-3261(02)00011-9
 52. Lu H.C., González I.A., Byrnes K. Ground-glass hepatocellular inclusions are associated with polypharmacy. *Ann Diagn Pathol*. 2021;52:151740. DOI: 10.1016/j.anndiopath.2021.151740
 53. Bessone F., Dirchwolf M., Rodil M.A., Razori M.V., Roma M.G. Review article: Drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease – a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(9):892–913. DOI: 10.1111/apt.14952
 54. Kleiner D.E. Liver histology in the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2014;4(1):12–6. DOI: 10.1002/cld.371
 55. Björnsson E., Kalaitzakis E., Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(12):1411–21. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03330.x
 56. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H., et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806–15. DOI: 10.1038/clpt.2011.58
 57. Fontana R.J., Seeff L.B., Andrade R.J., Björnsson E., Day C.P., Serrano J., et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: Summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010;52(2):730–42. DOI: 10.1002/hep.23696
 58. Andrade R.J., Aithal G.P., de Boer Y.S., Liberal R., Gerbes A., Regev A., et al.; IAIHG and EASL DILI Consortium. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. *J Hepatol*. 2023;79(3):853–66. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.033
 59. García-Cortés M., Ortega-Alonso A., Matilla-Cabello G., Medina-Cáliz I., Castiella A., Conde I., et al. Clinical presentation, causative drugs and outcome of patients with autoimmune features in two prospective DILI registries. *Liver Int*. 2023;43(8):1749–60. DOI: 10.1111/liv.15623
 60. Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S., Kamath P.S., Takahashi N., Sanderson S., et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. *Hepatology*. 2010;51(6):2040–8. DOI: 10.1002/hep.23588
 61. De Boer Y.S., Kosinski A.S., Urban T.J., Zhao Z., Long N., Chalasani N., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):103–2.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.05.043
 62. Licata A., Maida M., Cabibi D., Butera G., Macaluso F.S., Alessi N., et al. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: A retrospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2014;46(12):1116–20. DOI: 10.1016/j.dld.2014.08.040
 63. Perdices E.V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J.M., et al. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(4):246–54.
 64. Björnsson E.S., Medina-Cáliz I., Andrade R.J., Lucena M.I. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. *Hepatol Commun*. 2022;6(8):1895–909. DOI: 10.1002/hep4.1959
 65. Codoni G., Kirchner T., Engel B., Villamil A.M., Efe C., Stattemayer A.F., et al. Histological and serological features of acute liver injury after SARS-CoV-2 vaccination. *JHEP Rep*. 2023;5(1):100605. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100605
 66. Xu Z., Qi G., Liu X., Li Z., Zhang A., Ma J., et al. Hepatotoxicity in immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from 2014–2021. *PLoS One*. 2023;18(3):e0281983. DOI: 10.1371/journal.pone.0281983
 67. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D., et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the international AIH pathology group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European society of pathology: results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European society of pathology. *Liver Int*. 2022;42(5):1058–69. DOI: 10.1111/liv.15217
 68. García-Cortés M., Pinazo-Bandera J.M., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2024;23(1):e0172. DOI: 10.1097/CLD.0000000000000172
 69. Calle A.M., Aguirre N., Ardila J.C., Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100673. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100673
 70. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., Liss Y., Chu C.Y., Creamer D., et al.; RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1071–80. DOI: 10.1111/bjd.12501
 71. De A., Rajagopalan M., Sarda A., Das S., Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian J Dermatol*. 2018;63(1):30–40. DOI: 10.4103/ij.d.IJD_582_17
 72. Choudhary S., McLeod M., Torchia D., Romanelli P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(6):31–7.
 73. Alphonse B., Komanya F., Magitta N.F., Deodatus S., Sindato E. Amoxicillin-induced DRESS syndrome without eosinophilia. *Clin Case Rep*. 2024;12(8):e9333. DOI: 10.1002/ccr3.9333
 74. Chen Y.C., Chang C.Y., Cho Y.T., Chiu H.C., Chu C.Y. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):459–65. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.08.009
 75. Takinami M., Ono A., Kawabata T., Mamesaya N., Kobayashi H., Omori S., et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. *Invest New Drugs*. 2021;39(6):1716–23. DOI: 10.1007/s10637-021-01136-z
 76. Tew A., Khoja L., Pallan L., Steven N. Management of immune-related hepatitis in patients being treated with checkpoint inhibitors for metastatic melanoma, a review and case series. *J Oncol Pharmacol Pract*. 2023;29(5):1163–71. DOI: 10.1177/10781552221103548
 77. Onoyama T., Takeda Y., Yamashita T., Hamamoto W., Sakamoto Y., Koda H., et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020;26(3):353–65. DOI: 10.3748/wjg.v26.i3.353
 78. Sundaram V., Björnsson E.S. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017;1(8):726–35. DOI: 10.1002/hep4.1088
 79. Gudnason H.O., Björnsson H.K., Gardarsdóttir M., Thorisson H.M., Ólafsson S., Bergmann O.M., et al.

- Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury. *Dig Liver Dis.* 2015;47(6):502–7. DOI: 10.1016/j.dld.2015.03.002
80. Björnsson E.S., Devarbhavi H.C. Drug-induced cholestatic liver diseases. *Hepatology.* 2025;82(4):996–1015. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001052
 81. Bessone F., Hernández N., Tanno M., Roma M.G. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: From pathogenesis to diagnosis and therapeutics. *Semin Liver Dis.* 2021;41(3):331–48. DOI: 10.1055/s-0041-1729972
 82. Visentin M., Lenggenger D., Gai Z., Kullak-Ublick G.A. Drug-induced bile duct injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1498–506. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.08.033
 83. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
 84. Stevenson H.L., Prats M.M., Sasatomi E. Chemotherapy-induced Sinusoidal Injury (CSI) score: A novel histologic assessment of chemotherapy-related hepatic sinusoidal injury in patients with colorectal liver metastasis. *BMC Cancer.* 2017;17(1):35. DOI: 10.1186/s12885-016-2998-2
 85. Overman M.J., Maru D.M., Charnsangavej C., Loyer E.M., Wang H., Pathak P., et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2549–55. DOI: 10.1186/s12885-016-2998-2
 86. Morioka D., Izumisawa Y., Yamaguchi K., Sato K., Komiyama S., Nakagawa K., et al. Surgical intervention for portal hypertension caused by oxaliplatin-based chemotherapy: A case report and a review of literature regarding radiological and/or surgical interventions for oxaliplatin-associated portal hypertension. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(5):799–805. DOI: 10.1007/s12328-020-01157-w
 87. Lee W.M. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):575–86. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.001
 88. Tujios S., Stravitz R.T., Lee W.M. Management of acute liver failure: Update 2022. *Semin Liver Dis.* 2022;42(3):362–78. DOI: 10.1055/s-0042-1755274
 89. Burt A.D., Ferrell L.D., Hübscher S.G., Portmann B.C. MacSween's pathology of the liver. 6th ed. *Churchill Livingstone*, 2012:645–760.
 90. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеев С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):29–54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Arysankina O.L., Bakulin I.G., et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(2):29–54. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
 91. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: A therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(4):349–56. DOI: 10.4065/mcp.2009.0365
 92. Bessone F., Hernandez N., Tagle M., Arrese M., Parana R., Méndez-Sánchez N., et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. *Ann Hepatol.* 2021;24:100321. DOI: 10.1016/j.aohp.2021.100321
 93. Ghabril M., Vuppalanchi R., Chalasani N. Drug-induced liver injury in patients with chronic liver disease. *Liver Int.* 2025;45(3):e70019. DOI: 10.1111/liv.70019
 94. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J., et al.; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1340–52.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006
 95. Stephens C., Robles-Diaz M., Medina-Caliz I., Garcia-Cortes M., Ortega-Alonso A., Sanabria-Cabrera J., et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J Hepatol.* 2021;75(1):86–97. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.029
 96. Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Davern T., Serrano J., et al.; DILIN Study Group. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: Rationale, design and conduct. *Drug Saf.* 2009;32(1):55–68. DOI: 10.2165/00002018-200932010-00005
 97. De La Guerra R., Daniel T., Adewuyi O., Babich M. Drug-induced liver injury (DILI): A practical review. *Pract Gastroenterol.* 2024;(17):16–25. URL: <https://practicalgastro.com/wp-content/uploads/2025/01/Babich-December-2024.pdf>
 98. Crabb D.W., Bataller R., Chalasani N.P., Kamath P.S., Lucey M., Mathurin P., et al.; NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology.* 2016;150(4):785–90. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.042
 99. Ивашкин В.Т., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Дева Т.А., Драпкина О.М., Еремина Е.Ю. и др. Алкогольная болезнь печени: клинические рекомендации. М.; 2024. [Ivashkin V.T., Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Deeva T.A., Drapkina O.M., Eremina E.Yu., et al. Alcoholic liver disease: Clinical recommendations. Moscow; 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/711_2
 100. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Investigators. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2017;66(4):1275–85. DOI: 10.1002/hep.29283
 101. Martinez-Cabiales S.A., Shear N.H., Gonzalez-Moreno E.I. Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome. *World J Clin Cases.* 2019;7(6):705–16. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i6.705
 102. Kroshinsky D., Cardones A.R.G., Blumenthal K.G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *N Engl J Med.* 2024;391(23):2242–54. DOI: 10.1056/NEJMra2204547
 103. Kano Y., Ishida T., Hirahara K., Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):743–59. DOI: 10.1016/j.mcna.2010.03.004
 104. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(2):142–60. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06878.x
 105. Fu S., Wu D., Jiang W., Li J., Long J., Jia C., et al. Molecular biomarkers in drug-induced liver injury: Challenges and future perspectives. *Front Pharmacol.* 2020;10:1667. DOI: 10.3389/fphar.2019.01667
 106. Clarke J.I., Dear J.W., Antoine D.J. Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety — false dawn or new horizon? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(5):625–34. DOI: 10.1517/14740338.2016.1160057
 107. Senior J.R. Can rechallenge be done safely after mild or moderate drug-induced liver injury? *Hepatology.* 2016;63(3):691–3. DOI: 10.1002/hep.28353
 108. Tajima S., Yamamoto N., Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol.* 2019;170:113664. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113664
 109. Gazzin S., Masutti F., Vitek L., Tiribelli C. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. *Liver Int.* 2017;37(8):1094–102. DOI: 10.1111/liv.13351
 110. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part I: A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323–30. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6

111. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990;11(2):272–6. DOI: 10.1016/0168-8278(90)90124-a
112. Benichou C., Danan G., Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part II: An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331–6. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90102-7
113. Agarwal V.K., McHutchison J.G., Hoofnagle J.H.; *Drug-Induced Liver Injury Network*. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):463–70. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.02.008
114. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н. и др. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(6):100–19. [Sandler Yu.G., Vinnitskaya E.V., Raikhelson K.L., Ivashkin K.V., Batskikh S.N., Aleksandrova E.N., et al. Diagnosis and treatment of patients with autoimmune hepatitis (Experts' agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(6):100–19. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119
115. Tan E.M., Feltkamp T.E., Smolen J.S., Butcher B., Dawkins R., Fritzler M.J., et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601–11. DOI: 10.1002/art.1780400909
116. Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J., et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: The International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879–89. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214436
117. Mittal V., Muralee S., Tampi R.R. Valproic acid-induced hyperammonemia in the elderly: A review of the literature. *Case Rep Med*. 2009;2009:802121. DOI: 10.1155/2009/802121
118. Shakerdi L., Ryan A. Drug-induced hyperammonaemia. *J Clin Pathol*. 2023;76(8):501–9. DOI: 10.1136/jcp-2022-208644
119. Ahmad J., Reddy K.R., Tillmann H.L., Hayashi P.H., Chalasani N., Fontana R.J., et al. Importance of hepatitis C virus RNA testing in patients with suspected drug-induced liver injury. *Dig Dis Sci*. 2019;64(9):2645–52. DOI: 10.1007/s10620-019-05591-w
120. Grewal P., Ahmad J. Beware of HCV and HEV in patients with suspected drug-induced liver injury. *Curr Hepatol Rep*. 2018;17(3):270–5. DOI: 10.1007/s11901-018-0410-1
121. Fontana R.J., Engle R.E., Hayashi P.H., Gu J., Kleiner D.E., Nguyen H., et al. Incidence of hepatitis E infection in American patients with suspected drug-induced liver injury is low and declining: The DILIN prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(9):1462–70. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001869
122. Davern T.J., Chalasani N., Fontana R.J., Hayashi P.H., Protiva P., Kleiner D.E., et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1665–72. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.07.051
123. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol*. 2025;82(4):690–728. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.11.007
124. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022;77(2):479–502. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.033
125. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
126. Hu S., Zhao F., Wang Q., Chen W.X. The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(11):1533–42. DOI: 10.1515/cclm-2013-0926
127. Balcerac A., Bihan K., Lebrun-Vignes B., Thabut D., Salem J.E., Weiss N. Drug-associated hyperammonaemia: A Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):55. DOI: 10.1186/s13613-022-01026-4
128. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буверов А.О., Жаркова М.С. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):85–100. [Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., et al. Diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, and sarcopenia (Experts' agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):85–100. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100
129. Vakrinou A., Murphy E., Sisodiya S.M., Vivekananda U., Balestrini S. Risk factors and outcome of hyperammonaemia in people with epilepsy. *J Neurol*. 2022;269(12):6395–405. DOI: 10.1007/s00415-022-11304-7
130. Meier C., Burns K., Manolikos C., Fatovich D., Bell D.A. Hyperammonaemia: Review of the pathophysiology, aetiology and investigation. *Pathology*. 2024;56(6):763–72. DOI: 10.1016/j.pathol.2024.06.002
131. Aitkenhead H. UK National audit of the measurement of ammonia. *Ann Clin Biochem*. 2023;60(2):117–25. DOI: 10.1177/00045632231152085
132. National Metabolic Biochemistry Network. Guidelines for the investigation of hyperammonaemia. 2023. URL: <https://metbio.net/wp-content/uploads/MetBio-Guideline-PERE918546-10-12-2018.pdf>
133. Ahmad J., Rossi S., Rodgers S.K., Ghabril M., Fontana R.J., Stolz A., et al. Sclerosing cholangitis-like changes on magnetic resonance cholangiography in patients with drug induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):789–90. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.035
134. Grewal P., Ahmad J. Bile duct injury due to drug induced liver injury. *Curr Hepatol Rep*. 2019;18(3):269–73. DOI: 10.1007/s11901-019-00474-0
135. DeCastro V.L., Moura E.G., Chaves D.M., Bernardo W.M., Matuguma S.E., Artifon E.L. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis: A systematic review. *Endosc Ultrasound*. 2016;5(2):118–28. DOI: 10.4103/2303-9027.180476
136. Ahmed T., Ahmad J. Recent advances in the diagnosis of drug-induced liver injury. *World J Hepatol*. 2024;16(2):186–92. DOI: 10.4254/wjh.v16.i2.186
137. Larrey D., Meunier L., Valla D., Hillaire S., Hernandez-Gea V., Dutheil D., et al. Drug induced liver injury and vascular liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(4):471–9. DOI: 10.1016/j.clinre.2020.03.020
138. Del Carmen Manzano-Robledo M., Barranco-Fragoso B., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: what is new? *Ann Hepatol*. 2015;14(1):20–7.
139. Park S.H., Choe J.Y., Kim S.K. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):588–92. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.024
140. Berends M.A., Snoek J., de Jong E.M., Van Krieken J.H., de Kneegt R.J., van Oijen M.G., et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int*. 2007;27(5):639–45. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01489.x

141. Crespo G., Fernández-Varo G., Mariño Z., Casals G., Miquel R., Martínez S.M., et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: A prospective study. *J Hepatol.* 2012;57(2):281–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.016
142. Atallah E., Grove J.I., Crooks C., Burden-Teh E., Abhishek A., Moreea S., et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol.* 2023;78(5):989–97. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.12.034
143. Özkan S.G., Pata C., Şekuri A., Çınar Y., Özkan H.A. Transient elastography of liver: Could it be a guide for diagnosis and management strategy in hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome)? *Transfus Apher Sci.* 2022;61(1):103370. DOI: 10.1016/j.transci.2022.103370
144. Ahmad J., Barnhart H.X., Bonacini M., Ghabril M., Hayashi P.H., Odin J.A., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network. Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2022;76(5):1070–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.043
145. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950–66. DOI: 10.1038/ajg.2014.131
146. Kleiner D.E. Role of liver biopsy in the management of idiosyncratic DILI. *Liver Int.* 2025;45(3):e16097. DOI: 10.1111/liv.16097
147. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):14. DOI: 10.3390/ijms17010014
148. García-Cortés M., Stephens C., Lucena M.I., Fernández-Castañer A., Andrade R.J. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2011;55(3):683–91. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.007
149. Teschke R., Wolff A., Frenzel C., Schwarzenboeck A., Schulze J., Eickhoff A. Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. *World J Hepatol.* 2014;6(1):17–32. DOI: 10.4254/wjh.v6.i1.17
150. Teschke R., Eickhoff A., Schulze J. Drug- and herb-induced liver injury in clinical and translational hepatology: Causality assessment methods, quo vadis? *J Clin Transl Hepatol.* 2013;1(1):59–74. DOI: 10.14218/JCTH.2013.D002X
151. Hayashi P.H., Lucena M.I., Fontana R.J., Björnsson E.S., Aithal G.P., Barnhart H., et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology.* 2022;76(1):18–31. DOI: 10.1002/hep.32327
152. Zhao X., Wang Y., Lai R., Wang X., Yu Y., Li M., et al. Validation of the revised electronic version of RUCAM for diagnosis of DILI in Chinese patients. *Hepatol Commun.* 2024;8(4):e0235. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000235
153. Hayashi P.H., Fontana R.J. Clinical features, diagnosis and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):134–44. DOI: 10.1055/s-0034-1375955
154. Lucena M., Camargo R., Andrade R.J., Perez-Sanchez C.J., De LaCuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology.* 2001;33(1):123–30. DOI: 10.1053/jhep.2001.20645
155. Takikawa H., Takamori Y., Kumagi T., Onji M., Watanabe M., Shibuya A., et al. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the international consensus meeting. *Hepatol Res.* 2003;27(3):192–5. DOI: 10.1016/s1386-6346(03)00232-8
156. Teschke R., Danan G. Worldwide use of RUCAM for causality assessment in 81,856 idiosyncratic DILI and 14,029 HILI cases published 1993 – mid 2020: A comprehensive analysis. *Medicines (Basel).* 2020;7(10):62. DOI: 10.3390/medicines7100062
157. Teschke R., Frenzel C., Schulze J., Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: Challenges and pitfalls of causality assessment methods. *World J Gastroenterol.* 2013;19(19):2864–82. DOI: 10.3748/wjg.v19.i19.2864
158. Fontana R.J., Avigan M.I., Janssen H.L.A., Regev A., Mishra P., Gaggari A., et al. Liver safety assessment in clinical trials of new agents for chronic hepatitis B. *J Viral Hep.* 2020;27(2):96–109. DOI: 10.1111/jvh.13223
159. Regev A., Seeff L.B., Merz M., Ormarsdottir S., Aithal G.P., Gallivan J., et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. *Drug Saf.* 2014;37(Suppl. 1):S47–56. DOI: 10.1007/s40264-014-0185-4
160. Rochon J., Protiva P., Seeff L.B., Fontana R.J., Liang-punsakul S., Watkins P.B., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Reliability of the Roussel Uclaf causality assessment method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2008;48(4):1175–83. DOI: 10.1002/hep.22442
161. Thakkar S., Li T., Liu Z., Wu L., Roberts R., Tong W. Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST): Binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity. *Drug Discov Today.* 2020;25(1):201–8. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.09.022
162. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med.* 2022;97:26–31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.10.035
163. Tillmann H.L., Suzuki A., Barnhart H.X., Serrano J., Rockey D.C. Tools for causality assessment in drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(3):183–90. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000526
164. Hayashi P.H., Barnhart H.X., Fontana R.J., Chalasani N., Davern T.J., Talwalkar J.A., et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the drug-induced liver injury network (DILIN). *Liver Int.* 2015;35(5):1623–32. DOI: 10.1111/liv.12540
165. Zeng G., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review and meta-analysis: Comparing hepatocellular and cholestatic patterns of drug-induced liver injury. *ILIVER.* 2023;2(2):122–9. DOI: 10.1016/j.iliver.2023.05.002
166. Fontana R.J., Hayashi P.H., Gu J., Reddy K.R., Barnhart H., Watkins P.B., et al.; DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology.* 2014;147(1):96–108.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.045
167. Ghabril M., Gu J., Yoder L., Corbito L., Ringel A., Beyer C.D., et al. Development and validation of a model consisting of comorbidity burden to calculate risk of death within 6 months for patients with suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2019;157(5):1245–52.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.006
168. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., Davern T., Serrano J., et al.; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011
169. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005;42(2):481–9. DOI: 10.1002/hep.20800
170. Zimmerman H.J. Hepatotoxicity: The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978:351–5.
171. Jiménez M., Rodrigo L., Romero-Gomez M., Navarro J.M., Planas R., Costa J., et al.; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129(2):512–21. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006
172. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A., Goldberg D.S., Lewis J.D., Carbonari D.M., et al. Risk of acute liver failure in patients with drug-induced liver injury: Evaluation of Hy's law and a new prognostic model. *Clin Gas-*

- troenterol Hepatol. 2015;13(13):2360–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.020
173. Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N., Stephens C., Medina-Cáliz I., González-Jiménez A., et al.; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109–18.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050
 174. Wang Y., Zou C.L., Zhang J., Qiu L.X., Huang Y.F., Zhao X.Y., et al. Development and validation of a novel model to predict liver-related mortality in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2023;22(6):584–93. DOI: 10.1016/j.hbpd.2023.06.002
 175. Xiong X., Xu Q., Wang B. A retrospective study to evaluate Hy's law, DrILTox ALF score, Robles-Diaz model, and a new logistic regression model for predicting acute liver failure in Chinese patients with drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Saf*. 2024;23(2):207–11. DOI: 10.1080/14740338.2023.2195624
 176. Han L., Huang A., Chen J., Teng G., Sun Y., Chang B., et al. Clinical characteristics and prognosis of non-APAP drug-induced acute liver failure: A large multicenter cohort study. *Hepatol Int*. 2024;18(1):225–37. DOI: 10.1007/s12072-023-10541-w
 177. Ghabril M., Gu J., Yoder L., Corbito L., Ringel A., Beyer C.D., et al. Development and validation of a model consisting of comorbidity burden to calculate risk of death within 6 months for patients with suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1245–52.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.006
 178. Wang Y., Zou C., Wee A., Liu J., Ma Z., Guo T., et al. Comparison of the prognostic models for mortality in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2023;17(2):488–98. DOI: 10.1007/s12072-022-10405-9
 179. McPhail M.J., Farne H., Senvar N., Wendon J.A., Bernal W. Ability of King's College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):516–25.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.007
 180. Devcarbavi H., Patil M., Reddy V.V., Singh R., Joseph T., Ganga D. Drug-induced acute liver failure in children and adults: Results of a single-centre study of 128 patients. *Liver Int*. 2018;38(7):1322–9. DOI: 10.1111/liv.13662
 181. Church R.J., Kullak-Ublick G.A., Aubrecht J., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Fontana R.J., et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology*. 2019;69(2):760–73. DOI: 10.1002/hep.29802
 182. Koch D.G., Tillman H., Durkalski V., Lee W.M., Reuben A. Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1199–206.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.046
 183. Stravitz R.T., Lee W.M. Acute liver failure. *Lancet*. 2019;394(10201):869–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X
 184. O'Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97(2):439–45. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90081-4
 185. Panackel C., Raja K., Fawas M., Jacob M. Prognostic models in acute liver failure-historic evolution and newer updates “prognostic models in acute liver failure”. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2024;73:101957. DOI: 10.1016/j.bpg.2024.101957
 186. McPhail M.J., Wendon J.A., Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol*. 2010;53(3):492–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.023
 187. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.I., Bakulin I.G., et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29–54. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
 188. M'Kada H., Perazzo H., Munteanu M., Ngo Y., Ramamujam N., Fautrel B., et al.; Drug Induced Liver Injury Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Group; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Real time identification of drug-induced liver injury (DILI) through daily screening of ALT results: A prospective pilot cohort study. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42418. DOI: 10.1371/journal.pone.0042418
 189. Lewis J.H. 'Hy's law,' the 'Rezulin Rule,' and other predictors of severe drug-induced hepatotoxicity: Putting risk-benefit into perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(4):221–9. DOI: 10.1002/pds.1209
 190. Dara L., Liu Z.X., Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int*. 2016;36(2):158–65. DOI: 10.1111/liv.12988
 191. Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266–71. DOI: 10.1056/nejm200004273421707
 192. Lewis J.H. The adaptive response (drug tolerance) helps to prevent drug-induced liver injury. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(5):333–336.
 193. Singhal R., Harrill A.H., Menguy-Vacheron F., Jayyosi Z., Benzerdjeb H., Watkins P.B. Benign elevations in serum aminotransferases and biomarkers of hepatotoxicity in healthy volunteers treated with cholestyramine. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:42. DOI: 10.1186/2050-6511-15-42
 194. FDA. Clinical white paper. 2000. URL: <http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf>
 195. Arora N., Goldhaber S.Z. Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation*. 2006;113(15):e698–702. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100
 196. Lewis J.H., Khaldoyanidi S.K., Britten C.D., Wei A.H., Subklewe M. Clinical significance of transient asymptomatic elevations in aminotransferase (TAEAT) in oncology. *Am J Clin Oncol*. 2022;45(8):352–65. DOI: 10.1097/COC.0000000000000932
 197. FDA. Guidance for industry: Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009. URL: <https://www.fda.gov/media/116737/download>
 198. Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гепатотоксичность. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):83–96. [Tkachenko P.E., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Hepatotoxicity. RUSSCO practical recommendations, Part 2. *Malignant Tumors*. 2024;14(3s2):83–96. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-05
 199. Viganò M., La Milia M., Grassini M.V., Pugliese N., De Giorgio M., Fagioli S. Hepatotoxicity of small molecule protein kinase inhibitors for cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1766. DOI: 10.3390/cancers15061766
 200. Минздрав РФ. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
 201. Минздрав РФ. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru>
 202. Cunningham M., Gupta R., Butler M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: Pathogenesis and management. *Hepatology*. 2024;79(1):198–212. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000045
 203. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology*. 2020;72(1):315–29. DOI: 10.1002/hep.31227

204. Huffman B.M., Kottschade L.A., Kamath P.S., Markovic S.N. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: Natural progression and management. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(8):760–5. DOI: 10.1097/COC.0000000000000374
205. Riveiro-Barciela M., Barreira-Díaz A., Callejo-Pérez A., Muñoz-Couselo E., Díaz-Mejía N., Díaz-González A., et al. Retreatment with immune checkpoint inhibitors after a severe immune-related hepatitis: Results from a prospective multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(3):732–40. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.03.050
206. Licata A., Minissale M.G., Stankevičiūtė S., Sanabria-Cabrera J., Lucena M.I., Andrade R.J., et al. N-acetylcysteine for preventing acetaminophen-induced liver injury: A comprehensive review. *Front Pharmacol*. 2022;13:828565. DOI: 10.3389/fphar.2022.828565
207. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: A systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(4):517–36. DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756
208. Woodhead J.L., Howell B.A., Yang Y., Harrill A.H., Clewell H.J. 3rd, Andersen M.E., et al. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):529–40. DOI: 10.1124/jpet.112.192930
209. Chen Y., Johansson E., Yang Y., Miller M.L., Shen D., Orlicky D.J., et al. Oral N-acetylcysteine rescues lethality of hepatocyte-specific Gclc-knockout mice, providing a model for hepatic cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(6):1085–94. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.028
210. González R., Ferrín G., Hidalgo A.B., Ranchal I., López-Cillero P., Santos-González M., et al. N-acetylcysteine, coenzyme Q10 and superoxide dismutase mimetic prevent mitochondrial cell dysfunction and cell death induced by d-galactosamine in primary culture of human hepatocytes. *Chem Biol Interact*. 2009;181(1):95–106. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.06.003
211. Jin X., Wang L., Wu H.S., Zhang L., Wang C.Y., Tian Y., et al. N-acetylcysteine inhibits activation of toll-like receptor 2 and 4 gene expression in the liver and lung after partial hepatic ischemia-reperfusion injury in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6(3):284–9.
212. Popescu M., Bratu A., Agapie M., Borjog T., Jafal M., Sima R.M., et al. The use and potential benefits of N-acetylcysteine in non-acetaminophen acute liver failure: An etiology-based review. *Biomedicines*. 2024;12(3):676. DOI: 10.3390/biomedicines12030676
213. Chiew A.L., Reith D., Pomerleau A., Wong A., Isoardi K.Z., Soderstrom J., Buckley N.A. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 2020;212(4):175–83. DOI: 10.5694/mja2.50428
214. Green J.L., Heard K.J., Reynolds K.M., Albert D. Oral and intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicity: A systematic review and meta-analysis. *West J Emerg Med*. 2013;14(3):218–26. DOI: 10.5811/westjem.2012.4.6885
215. Avigan M.I. DILI and drug development: A regulatory perspective. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):215–26. DOI: 10.1055/s-0034-1375961
216. Hendrickson R.G. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(8):686–91. DOI: 10.1080/15563650.2019.1579914
217. Virmani M.A., Cirulli M. The role of l-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2717. DOI: 10.3390/ijms23052717
218. Perrott J., Murphy N.G., Zed P.J. L-carnitine for acute valproic acid overdose: A systematic review of published cases. *Ann Pharmacother*. 2010;44(7–8):1287–93. DOI: 10.1345/aph.1P135
219. Meijer R., Vivekananda U., Balestrini S., Walker M., Lachmann R., Haeberle J., et al. Ammonia: What adult neurologists need to know. *Pract Neurol*. 2020;practneurol-2020-002654. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002654
220. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):206–10. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32805e879a
221. Bohan T.P., Helton E., McDonald I., König S., Gazitt S., Sugimoto T., et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 2001;56(10):1405–9. DOI: 10.1212/wnl.56.10.1405
222. Schulte R., Hinson A., Huynh V., Breese E.H., Pierro J., Rotz S., et al. Levocarnitine for pegaspargase-induced hepatotoxicity in older children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med*. 2021;10(21):7551–60. DOI: 10.1002/cam4.4281
223. Blackman A., Boutin A., Shimanovsky A., Baker W.J., Forcello N. Levocarnitine and vitamin B complex for the treatment of pegaspargase-induced hepatotoxicity: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(5):393–7. DOI: 10.1177/1078155217710714
224. 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. *Semin Liver Dis*. 2024;44(1):1–22. DOI: 10.1055/s-0044-1779520
225. 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. *J Clin Transl Hepatol*. 2025;13(2):162–8. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00325
226. Devarbhavi H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shasthry S.M., et al.; Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int*. 2021;15(2):258–82. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3
227. Robles-Díaz M., Nežić L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S. Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol*. 2021;12:744488. DOI: 10.3389/fphar.2021.744488
228. Wree A., Dechêne A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., et al. Steroid and ursodeoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion*. 2011;84(1):54–9. DOI: 10.1159/000322298
229. Stepanov Y., Yagmur V., Melanich S., Popok D. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of COVID-19 infection and drug-induced liver damage. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2021;55(1):14–20. DOI: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229431
230. Lang S.M., Ortmann J., Rostig S., Schiffel H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *Int J Mycobacteriol*. 2019;8(1):89–92. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_159_18
231. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Гепатотоксичность у пациентов ревматологического профиля: особенности течения, возможности коррекции. *Крымский терапевтический журнал*. 2015;1:58–64. [Maksimova E.V., Klyaritskaya I.L. Hepatotoxicity in patients with rheumatological profile: Features of the course, possibilities of correction. *Crimean Therapeutic Journal*. 2015;1:58–64 (In Russ.)].
232. Singh C., Bishop P., Willson R. Extreme hyperbilirubinemia associated with the use of anabolic steroids, health/nutritional supplements, and ethanol: Response to ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(4):783–5.
233. Cicognani C., Malavolti M., Morselli-Labate A.M., Sama C., Barbara L. Flutamide-induced toxic hepatitis. Potential utility of ursodeoxycholic acid administration in toxic hepatitis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(11):2219–21. DOI: 10.1007/BF02071403
234. Katsinelos P., Vasiliadis T., Xiarchos P., Patakliouta F., Christodoulou K., Pilpilidis I., et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholesta-

- sis: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(3):365–8. DOI: 10.1097/00042737-200012030-00017
235. Sánchez-Osorio M., Duarte-Rojo A., Martínez-Benitez B., Torre A., Uribe M. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. *Liver Int*. 2008;28(2):278–82. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01579.x
 236. Shah A., Bassi N., Parihar S., Mittal I., Yadav D.P., Kumar V., et al. Steroid-responsive intractable pruritus in drug-induced liver injury: A case series. *J Clin Trans Res*. 2024;10(1):25–32. DOI: 10.36922/jctr.00104
 237. Mato J.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):183–9. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31355-9
 238. Приходько В.А., Оковитый С.В. Хемопротективный и противоопухолевый потенциал адеметионина при хронических заболеваниях печени. *Терапия*. 2024;10(3):125–36. [Prihodko V.A., Okovity S.V. Chemopreventive and antitumor potential of ademetionine in chronic liver diseases. *Therapy*. 2024;10(3):125–36. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2024.3.125-136
 239. Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol*. 2020;12(2):46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
 240. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. [Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2024;47(11):1069–90. (In Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338
 241. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнину Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы p12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):142–56. [Snegovoy A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A., Manyuk L.V., Kreynina Yu.M., Kagoniya L.M. Final results of the prospective multicenter program p12-717 (use of Heptral in chronic liver disease caused by drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Bulletin of the Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2016;27(2):142–56. (In Russ.)].
 242. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F., et al. The use of SAMe in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;130:70–7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
 243. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. *Онкогематология*. 2020;15(4):65–81. [Larionova V.B., Snegovoy A.V. Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors. *Oncohematology*. 2020;15(4):65–81. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81
 244. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;2:47–52. [Snegovoy A.V., Manzyuk L.V. Efficacy of Heptral® in the treatment of hepatic toxicity induced by cytostatic chemotherapy. *Tumors of female reproductive system*. 2010;2:47–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2010-0-2-47-52
 245. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E., Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: An observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharm Sci Res*. 2014;5(12):5163–9. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69
 246. Силивончик Н.Н., Адаменко Е.И., Богуш Л.С. Адеметионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье* [Silivontchik N.N., Adamenka A.I., Bogush L.S. Ademetionine: physiological effects and use in treatment of liver diseases. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2017;(2):33–49. (In Russ.)]
 247. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(1–2):13–8. [Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonsky P.K., Vinogradova T.I. Comparative efficacy of clinical use of reamberin, remaxol, and ademetionine in patients with respiratory tuberculosis and drug-induced liver injury. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2013;58(1–2):13–8. (In Russ.)].
 248. Суханов Д.С. Антиоксидантные свойства ремаксола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(4):45–8. [Sukhanov D.S. Antioxidant properties of remaxol, reamberin, and ademetionine in drug-induced liver injury in patients undergoing anti-tuberculosis therapy. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013;76(4):45–8. (In Russ.)].
 249. Liu Y.H., Da R.F., Xu H.B., Jiang Y., Xie H.P. Therapeutic efficacy of polyene phosphatidylcholine in patients with antituberculosis agents-induced liver injury. *Journal of Practical Hepatology (Shiyong Ganzangbing Zazhi)*. 2021;24(02):228–31. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.02.020
 250. Osipova D., Kokoreva K., Lazebnik L., Golovanova E., Pavlov C., Dukhanin A., et al. Regression of liver steatosis following phosphatidylcholine administration: A review of molecular and metabolic pathways involved. *Front Pharmacol*. 2022;13:797923. DOI: 10.3389/fphar.2022.797923
 251. Lei P., Cao L., Zhang H., Fu J., Wei X., Zhou F., et al. Polyene phosphatidylcholine enhances the therapeutic response of oxaliplatin in gastric cancer through Nrf2/HMOX1 mediated ferroptosis. *Transl Oncol*. 2024;43:101911. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.101911
 252. Lei X., Zhang J., Xu Q., Li J., Qian Y., Zhang J., et al. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison. *J Int Med Res*. 2021;49(8):3000605211039810. DOI: 10.1177/03000605211039810
 253. Li C., Yang X., Quan Y., Wu A., Wang Y. Network meta-analysis of different liver protective drugs in the treatment of drug-induced liver injury. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(50):e36538. DOI: 10.1097/MD.00000000000036538
 254. Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(2):14–23. [Palgova L.K., Borisova I.V., Zhestkova N.V., Tarasova M.A. Essential phospholipids use in the treatment of drug-induced liver injury in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(2):14–23. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD66214-23
 255. Альева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело*. 2018;2:74–85. [Alieva A.A., Nikitin I.G., Arkhipov A.V. Concomitant therapy for acute drug-induced liver injury during chemotherapy in patients with breast cancer. *Lechebnoe Delo*. 2018;2:74–85. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12005
 256. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т., Соболев В.В., Корсунская И.М. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;21:18–23. [Denisova E.V., Dvoryankova E.V., Plieva K.T., Sobolev V.V., Korsunskaya I.M. Pathologies of hepatobiliary system in patients with psoriasis. *Effective pharmacotherapy*. 2018;21:18–23. (In Russ.)].

- ya I.M. Pathology of the hepatobiliary system in patients with psoriasis. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;21:18–23. (In Russ.).
257. Новикова Т.И., Новиков В.С. Опыт применения препарата «Фосфоглив» в терапии поражения печени на фоне химиотерапии легких. *Материалы конференции «Туберкулез и болезни легких», IX Съезд фтизиатров России*. 2011:768. [Novikova T.I., Novikov V.S. Experience with the use of the drug “Phosphogliv” in the treatment of liver damage during pulmonary chemotherapy. IX Congress of Phthisiologists of Russia: Proceedings of the conference “Tuberculosis and Lung Diseases”. 2011:768. (In Russ.).]
 258. Оковитый С.В., Никитин И.Г. Анализ безопасности применения глицирризиновой кислоты у человека. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(8):92–103. [Okovityi S.V., Nikitin I.G. Analysis of the safety of glycyrrhizic acid in humans. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(8):92–103. (In Russ.).] DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-8-92-103
 259. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-ornithine L-aspartate in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2019;37(1):63–8. DOI: 10.1159/000491429
 260. Canbay A., Sowa J.P. L-ornithine L-aspartate (LOLA) as a novel approach for therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs*. 2019;79(Suppl. 1):39–44. DOI: 10.1007/s40265-018-1020-5
 261. Максимова Е.В., Клярская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):110–6. [Maksimova E.V., Klyarskaya I.L. Hepatic encephalopathy: Diagnosis, differential diagnosis, and therapy with ornithine. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):110–6. (In Russ.).] DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019
 262. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Перспективы применения Гепта-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2009;23:6–15. [Larionova V.B., Gorozhanskaya E.G. Prospects for the use of Hepa-Merz (L-ornithine-L-aspartate) for the prevention and treatment of drug-induced liver injury. *Effective Pharmacotherapy*. 2009;23:6–15. (In Russ.).]
 263. Оковитый С.В., Надинская М.Ю., Маевская М.В., Гладков О.А., Васенина Е.Е., Грецишников В.Р. и др. Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике». *Медицинский совет*. 2025;8:8–16. [Okovityi S.V., Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Gladkov O.A., Vasenina E.E., Grechishnikova V.R., et al. Materials of the Expert Council “Ornithine in Oncological Practice”. *Medical Council*. 2025;8:8–16. (In Russ.).] DOI: 10.21518/ms2025-237
 264. Бриштель М.В. Применение препарата L-орнитина — L-аспартат (Гепта-Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований. *Медицинские новости*. 2024;3:68–70. [Brishtel M.V. Use of L-ornithine-L-aspartate (Gepa-Merz) for the treatment of hepatotoxicity in malignant neoplasms. *Medsinskie Novosti*. 2024;3:68–70. (In Russ.).]
 265. Скрытний И.Н., Маслова А.С., Скрытний Р.И. Влияние L-орнитина-L-аспартата на проявления минимальной печеночной энцефалопатии в динамике цитостатической терапии. *Современная гастроэнтерология*. 2018;6:29–34. [Skripnik I.N., Maslova A.S., Skripnik R.I. Effect of L-ornithine-L-aspartate on the manifestations of minimal hepatic encephalopathy during cytostatic therapy. *Modern Gastroenterology*. 2018;6:29–34. (In Russ.).] DOI: 10.30978/MG-2018-6-29
 266. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Маевская М.В., Жаркова М.С., Грецишникова В.Р. и др. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации. М.; 2025. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., et al. Liver cirrhosis and fibrosis: Clinical guidelines. Moscow; 2025. (In Russ.).] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715_2
 267. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. *Доктор.Ру*. 2015;12(113):30–3. [Okovityi S.V., Radko S.V. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of various liver lesions. *Doctor.Ru*. 2015;12(113):30–3. (In Russ.).]
 268. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч. 2. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(3):8–18. [Ilchenko L.Yu., Okovityi S.V. Remaxol: Mechanisms of action and application in real clinical practice. Part II. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(3):8–18. (In Russ.).] DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18
 269. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [Okovityi S.V., Prihodko V.A., Bezborodkina N.N., Kudryavtsev B.N. Hepatoprotectors: A guide for doctors. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.).]
 270. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Таликова Е.В. Эффективность использования ремаксола в терапии сопровождения при запущенном туберкулезе. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(5–6):44–8. [Kolomiets V.M., Kovalenko A.L., Talikova E.V. Efficiency of using remaxol in supportive therapy for advanced tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5–6):44–8. (In Russ.).] DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100030
 271. Красова Е.К., Ковалева Е.А., Оковитый С.В. Оценка эффективности и безопасности сукцинатов при лекарственных поражениях печени: систематический обзор. *Медицинский совет*. 2025;19(15):102–17. [Krasova E.K., Kovaleva E.A., Okovityi S.V. Evaluation of the efficacy and safety of succinates in drug-induced liver injury: A systematic review. *Medical Council*. 2025;19(15):102–17. (In Russ.).] DOI: 10.21518/ms2025-325
 272. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулеза. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(11–12):46–50. [Kolomiets V.M., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Pavlenko E.P., Talikova E.V. Some peculiarities of modern comorbid tuberculosis therapy. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(11–12):46–50. (In Russ.).] DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50
 273. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в терапии сопровождения при лечении коморбидного туберкулеза в условиях пеницинарного учреждения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(9–10):32–6. [Kolomiets V.M., Kovalenko A.L., Pavlenko E.P., Talikova E.V. The effectiveness of a succinate-containing medication in accompanying therapy of comorbid tuberculosis in a penitentiary institution. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(9–10):32–6. (In Russ.).] DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-32-36
 274. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А., Ситникова С.В., Марьехина О.А. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;9:47–53. [Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A., Sitnikova S.V., Maryekhina O.A. Drug-induced liver damage and its treatment in the tuberculosis clinic. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;9:47–53. (In Russ.).]
 275. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57(7–8):31–7. [Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S., Murzina A.A. Hepatoprotective therapy with remaxol in patients with tuberculosis and HIV infection in the day hospital of the tuberculosis dispensary. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2012;57(7–8):31–7. (In Russ.).]
 276. Сас Е.И., Гриневиц В.Б. Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном пораже-

- нии печени. *Медицинский совет*. 2019;3:84–8. [Sas E.I., Grinevich V.B. Multi-component infusion hepatoprotectors for liver damage. *Medical Council*. 2019;3:84–8. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2019-701X-2019-3-84-88
277. Павлов А.И., Балабанов А.С., Бакирова В.Э., Каракозов А.Г., Андреев Д.Н., Молодова А.И. и др. Оценка эффективности гепатопротектора в лечении токсического (лекарственного) поражения печени. *Медицинский совет*. 2025;19(8):126–33. [Pavlov A.I., Balabanov A.S., Bakirova V.E., Karakozov A.G., Andreev D.N., Molodova A.I., et al. Evaluation of the efficacy of a hepatoprotector for the treatment of toxic (drug-induced) liver injury. *Medical Council*. 2025;19(8):126–33. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2025-232
 278. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(6):35–7. [Konopatskaya O.M., Averiyanova S.V. Use of Remaxol in polychemotherapy in patients with breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(6):35–7. (In Russ.)].
 279. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(6):39–44. [Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A. Experience with remaxol in the polychemotherapy of ovarian cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):39–44. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog2020906139
 280. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строзженков М.М. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;59(3):369–74. [Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasilyeva T.M., Strozhenkov M.M. Potential of remaxol for the prevention of toxic hepatitis during chemotherapy of cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2013;59(3):369–74. (In Russ.)].
 281. Дрогомирецкая Е.И., Трашков А.П., Балашов В.К., Бобраков М.А., Ерохина Е.А., Круглов А.Н. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(25):34–41. [Drogomiretskaya E.I., Trashkov A.P., Balashov V.K., Bobrakov M.A., Erokhina E.A., Kruglov A.N., et al. Experimental and clinical experience with the use of Remaxol as an adjuvant drug in antitumor treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(25):34–41. (In Russ.)].
 282. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(1):42–6. [Konopatskaya O.M., Averiyanova S.V. Concomitant therapy during polychemotherapy of colorectal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(1):42–6. (In Russ.)].
 283. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б., Якубовская Р.И., Александрова Л.Н., Коваленко А.Л. Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии опухоли. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(5):18–22. [Bezborodova O.A., Nemtsova E.R., Venediktova Yu.B., Yakubovskaya R.I., Aleksandrova L.N., Kovalenko A.L. Experimental study of remaxol as a maintenance therapy drug in traditional and high-dose tumor chemotherapy. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2013;76(5):18–22. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-18-22
 284. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А. Применение ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):43–6. [Filippova N.V., Barylnik Yu.B., Shuldyakov A.A. The efficacy of remaxol as a hepatoprotective agent in long-term psychopharmacotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):43–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911901143
 285. Zhao T., Mao L., Yu Z., Hui Y., Feng H., Wang X., et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int Immunopharmacol*. 2021;91:107308. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107308
 286. Yao X.M., Wang B.L., Gu Y., Li Y. Effects of bicyclol on the activity and expression of CYP450 enzymes of rats after partial hepatectomy. *Yao Xue Xue Bao*. 2011;46(6):656–63.
 287. Bao X., Liu G., Wang Y., Nie H., Zhao X., Qin Y., et al. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. *BMC Cancer*. 2016;16(1):742. DOI: 10.1186/s12885-016-2767-2
 288. Liu X., Zhao M., Mi J., Chen H., Sheng L., Li Y. Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug induced liver injury in rats. *Molecules*. 2017;22(4):524. DOI: 10.3390/molecules22040524
 289. Chen F., Zou H., Zhang P., Yan Y. Investigation on the *in vitro* metabolism of bicyclol using liver microsomes, hepatocytes and human recombinant cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica*. 2023;53(4):231–40. DOI: 10.1080/00498254.2023.2222385
 290. Li X., Zhou J., Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L., et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J Int Med Res*. 2014;42(4):906–14. DOI: 10.1177/0300060514527058
 291. Naigiong W., Liansheng W., Zhanying H., Yuanlin G., Chenggang Z., Ying G., et al. A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury. *Med Sci Monit*. 2017;23:5760–6. DOI: 10.12659/msm.904090
 292. Niu H., Sanabria-Cabrera J., Alvarez-Alvarez I., Robles-Diaz M., Stankeviciute S., Aithal G.P., et al. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Pharmacol Res*. 2021;164:105404. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105404
 293. Chu N.H., Li L., Zhang X., Gu J., Du Y.D., Cai C., et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(4):475–80. DOI: 10.5588/ijtld.14.0579
 294. Du Y., Gu J., Yang Y., Chen Y., Wang Y., Mei Z., et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2024;28(1):6–12. DOI: 10.5588/ijtld.23.0038
 295. Wang X., Zhao S., Wang Q., Ma A. Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: A meta-analysis. *Chin J Dis Control Prev*. 2018;22(4):390–5. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.04.016
 296. Tang J., Gu J., Chu N., Chen Y., Wang Y., Xue D., et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial. *Liver Int*. 2022;42(8):1803–13. DOI: 10.1111/liv.15290
 297. Приходько В.А., Оковитый С.В. Возможности применения морфолина тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. *Медицинский совет*. 2024;18(23):94–103. [Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Perspectives for the use of morpholinium tiazotate as a pharmacotherapy for hepatocardiac disorders. *Medical Council*. 2024;18(23):94–103. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2024-517
 298. Bielenichev I.F., Maslennikov S.O., Dobrelia N.V., Khromov O.S., Holovakha M.L., Ryzhenko V.P., et al. The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation. *Mod Med Technol*. 2024;16(2):122–31. DOI: 10.14739/mmt.2024.2.299862.14
 299. Popazova O., Belenichev I., Bukhtiyarova N., Ryzhenko V., Oksenykh V., Kamysnyi A. Cardioprotective ac-

- tivity of pharmacological agents affecting NO production and bioavailability in the early postnatal period after intrauterine hypoxia in rats. *Biomedicines*. 2023;11(10):2854. DOI: 10.3390/biomedicines11102854
300. Топчий Н.В., Топорков А.С. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии. *РМЖ*. 2015;23(15):890–4. [Topchiy N.V., Toporkov A.S. Possibilities of using Thiotriazoline as a means of metabolic therapy. *RMJ*. 2015;23(15):890–4. (In Russ.)].
 301. Маевская М.В., Оковитый С.В., Приходько В.А. Морфолиния тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор). *Медицинский совет*. 2025;8:64–71. [Maevskaya M.V., Okovityi S.V., Prikhodko V.A. Morpholinium thiazotati in the treatment of liver diseases and combined liver and heart diseases (narrative review). *Medical Council*. 2025;8:64–71. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/ms2025-211
 302. Кольцов А.В., Тыренко В.В. Опыт лечения сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у онкологических пациентов. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(33):18–22. [Koltsov A.V., Tyrenko V.V. Experience in the treatment of heart failure as manifestations of cardiotoxicity of chemotherapy in cancer patients. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(33):18–22. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-33-18-22
 303. Гречканев Г.О., Чурикова М.С. Влияние препарата Тиотриазолин® на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, длительно получающих антибактериальную терапию. *Поликлиника*. 2012;(4–1): 67–70. [Grechkanev G.O., Churikova M.S. Effect of Thiotriazolin® on liver function, lipid peroxidation, and the blood antioxidant system in patients with pelvic inflammatory diseases receiving long-term antibacterial therapy. *Poliklinika*. 2012;(4-1):67–70. (In Russ.)].
 304. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2013;2:72–8. [Shovkun L.A., Kampos E.D., Romantseva N.E. Hepatoprotective and antioxidant effects of thiotriazoline in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2013;2:72–8. (In Russ.)].
 305. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;7:5–20. [Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Prikhodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;7:5–20. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
 306. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням. *Український терапевтичний журнал*. 2020;2:14–9. [Skripnik I.M., Maslova G.S. Features of prevention of liver damage in patients with acute lymphoblastic leukemia in obese patients. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2020;2:14–9. (In Ukrainian)]. DOI: 10.30978/UTJ2020-2-14
 307. Ye Y.J., Yu J.P., Xu Y.M., Wang H., Xie Q. The treatment effect of ursodeoxycholic acid combined with S-adenosyl-L-methionine on drug-induced cholestatic liver injury. *Chin Hepatol*. 2017;22(12):1090–3. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.12.007
 308. Wree A., Dechêne A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., et al. Steroid and ursodeoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion*. 2011;84(1):54–9. DOI: 10.1159/000322298
 309. Onishi S., Tajika M., Bando H., Matsubara Y., Hosoda W., Muro K., et al. Ursodeoxycholic acid and bezafibrate were useful for steroid-refractory, immune-related hepatitis: A case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):230. DOI: 10.1186/s13256-020-02541-3
 310. Wu J., Xie L.X., Xiu J. Short-term efficacy of polyene phosphatidylcholine and bicyclol combination in treatment of gastric cancer patients with chemotherapy-induced liver injury. *J Prac Hepatol*. 2020;23(5):666–9. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.05.016
 311. Wang H.X., Zhu Q.J., Zhang Y.J., Mao C. Efficacy of acetylcysteine combined with magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of patients with drug-induced liver injuries. *J Prac Hepatol*. 2020;23(2):227–30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.020
 312. Bordbar M., Shakibazad N., Fattahi M., Haghpahan S., Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(2):203–9. DOI: 10.5152/tjg.2018.17521
 313. Stirnimann G., Robles-Díaz M. Role of corticosteroids in drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;13:820724. DOI: 10.3389/fphar.2022.820724
 314. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
 315. Björnsson E.S., Medina-Cádiz I., Andrade R.J., Lucena M.L. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. *Hepatol Commun*. 2022;6(8):1895–909. DOI: 10.1002/hep4.1959
 316. Wilkenfeld S.R., Lin C., Frigo D.E. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. *Steroids*. 2018;133:2–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.11.005
 317. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y., Koziol-White C., Ostrom R., Tliba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: An updated view. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(1):38–49. DOI: 10.1016/j.tips.2018.11.002
 318. Karkhanis J., Verna E.C., Chang M.S., Stravitz R.T., Schilsky M., Lee W.M., et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014;59(2):612–21. DOI: 10.1002/hep.26678
 319. Song F.J., Liu H.L., Sun Y., Xu T.J., Li D.Z., Wang H.B., et al. Prednisolone therapy accelerates recovery of severe drug-induced liver injury: A prospective, randomized controlled study. *ILIVER*. 2023;2(3):156–62. DOI: 10.1016/j.iliver.2023.06.001
 320. Niu H., Ma J., Medina-Caliz I., Robles-Díaz M., Bonilla-Toyos E., Ghabril M., et al. Potential benefit and lack of serious risk from corticosteroids in drug-induced liver injury: An international, multicentre, propensity score-matched analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(8):886–96. DOI: 10.1111/apt.17373
 321. Björnsson E.S., Vucic V., Stirnimann G., Robles-Díaz M. Role of corticosteroids in drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;13:820724. DOI: 10.3389/fphar.2022.820724
 322. Hu P.F., Wang P.Q., Chen H., Hu X.F., Xie Q.P., Shi J., et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. *J Dig Dis*. 2016;17(9):618–27. DOI: 10.1111/1751-2980.12383
 323. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerker N., Mams M.P., Mayo M.J., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
 324. Wang Q., Huang A., Wang J.B., Zou Z. Chronic drug-induced liver injury: Updates and future challenges. *Front Pharmacol*. 2021;12:627133. DOI: 10.3389/fphar.2021.627133
 325. Schneider B.J., Naidoo J., Santomaso B.D., Lacchetti C., Adkins S., Anadkat M., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline update.

- J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073–126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440
326. Li M., Wong D., Vogel A.S., Sack J.S., Rahma O.E., Hodi F.S., et al. Effect of corticosteroid dosing on outcomes in high-grade immune checkpoint inhibitor hepatitis. *Hepatology.* 2022;75(3):531–40. DOI: 10.1002/hep.32215
 327. Delire B., De Martin E., Meunier L., Larrey D., Horsmans Y. Immunotherapy and gene therapy: New challenges in the diagnosis and management of drug-induced liver injury. *Front Pharmacol.* 2022;12:786174. DOI: 10.3389/fphar.2021.786174
 328. Dougan M., Wang Y., Rubio-Tapia A., Lim J.K. AGA clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: Expert review. *Gastroenterology.* 2021;160(4):1384–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.063
 329. Peerapattit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology.* 2020;72(1):315–29. DOI: 10.1002/hep.31227
 330. De Martin E., Michot J.M., Papouin B., Champiat S., Mateus C., Lambotte O., et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol.* 2018;68(6):1181–90. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.033
 331. Gauci M.L., Baroudjian B., Zeboulon C., Pages C., Poté N., Roux O., et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? *J Hepatol.* 2018;69(2):548–50. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.034
 332. Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbone F., Wang Y., Robert C., et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217–38. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001
 333. Omori G., Takada K., Murase K., Hayasaka N., Nakamura H., Iyama S., et al. Successful mycophenolate mofetil treatment of a patient with severe steroid-refractory hepatitis evoked by nivolumab plus ipilimumab treatment for relapsed bladder cancer. *Clin Case Rep.* 2020;9(2):654–9. DOI: 10.1002/ccr3.3597
 334. Iwamoto K., Ishitsuka Y., Tanaka R., Sekine I., Fujimoto M. Azathioprine combination therapy for steroid-refractory hepatic immune system-related adverse events. *Eur J Dermatol.* 2017;27(3):301–3. DOI: 10.1684/ejd.2017.2973
 335. Cheung V., Gupta T., Payne M., Middleton M.R., Collier J.D., Simmons A., et al. Immunotherapy-related hepatitis: Real-world experience from a tertiary centre. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10(4):364–71. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101146
 336. Riveiro-Barciela M., Muñoz-Couselo E., Fernandez-Sojo J., Diaz-Mejia N., Parra-López R., Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: New settings call for new treatment strategies? *J Hepatol.* 2019;70(3):564–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.020
 337. Ziogas D.C., Gkoufa A., Cholongitas E., Diamantopoulos P., Anastasopoulou A., Ascierto P.A., et al. When steroids are not enough in immune-related hepatitis: Current clinical challenges discussed on the basis of a case report. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001322. DOI: 10.1136/jitc-2020-001322
 338. Hountondji L., Faure S., Palassin P., Pageaux G.P., Maria A.T.J., Meunier L. Ursodeoxycholic acid alone is effective and safe to treat cholestatic checkpoint inhibitor induced liver injury. *Liver Int.* 2025;45(5):e70073. DOI: 10.1111/liv.70073
 339. Hama N., Abe R., Gibson A., Phillips E.J. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1155–67.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.004
 340. Wei B.M., Fox L.P., Kaffenberger B.H., Korman A.M., Micheletti R.G., Mostaghimi A., et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part II. Diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):911–26. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.02.073
 341. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301–8. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.006
 342. Morita C., Yanase T., Shiohara T., Aoyama Y. Aggressive treatment in paediatric or young patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is associated with future development of type III polyglutular autoimmune syndrome. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2018225528. DOI: 10.1136/bcr-2018-225528
 343. Ushigome Y., Kano Y., Ishida T., Hirahara K., Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):721–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.10.017
 344. Azancini J., Maragno L., Santi C.G., Criado P.R. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome: Clinical features of 27 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(8):851–9. DOI: 10.1111/ced.12682
 345. Giri P.P., Roy S., Bhatyacharya S., Pal P., Dhar S. Dress syndrome with sepsis, acute respiratory distress syndrome and pneumomediastinum. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):763–5. DOI: 10.4103/0019-5154.91850
 346. Martínez-Cabriales S.A., Rodríguez-Bolaños F., Shear N.H. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): How far have we come? *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):217–36. DOI: 10.1007/s40257-018-00416-4
 347. Sato K., Hayashi M., Abe K., Fujita M., Takahashi A., Ohira H. Pembrolizumab-induced sclerosing cholangitis in a lung adenocarcinoma patient with a remarkable response to chemotherapy: A case report. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(6):1310–4. DOI: 10.1007/s12328-020-01178-5
 348. Takinami M., Ono A., Kawabata T., Mamesaya N., Kobayashi H., Omori S., et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. *Invest New Drugs.* 2021;39(6):1716–23. DOI: 10.1007/s10637-021-01136-z
 349. Stein S., Henze L., Poch T., Carambia A., Krech T., Preti M., et al. IL-17A/F enable cholangiocytes to restrict T cell-driven experimental cholangitis by upregulating PD-L1 expression. *J Hepatol.* 2021;74(4):919–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.10.035
 350. Karnsakul W., Arkachaisri T., Atisook K., Wisuthsarewong W., Sattawatthamrong Y., Aanpreung P. Vanishing bile duct syndrome in a child with toxic epidermal necrolysis: An interplay of unbalanced immune regulatory mechanisms. *Ann Hepatol.* 2006;5(2):116–9.
 351. Xie W., Wang Q., Gao Y., Pan C.Q. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: A case report. *BMC Gastroenterology.* 2018;18:142. DOI: 10.1186/s12876-018-0869-9
 352. Sousa-Pimenta M., Martins Á., Estevinho L.M., Pinho Vaz C., Leite L., Mariz J. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD) primary prophylaxis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2024;13(22):6917. DOI: 10.3390/jcm13226917
 353. Corbacioglu S., Topaloglu O., Aggarwal S. A systematic review and meta-analysis of studies of defibrotide prophylaxis for veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Clin Drug Investig.* 2022;42(6):465–76. DOI: 10.1007/s40261-022-01140-y
 354. Miller M.J., Fontana R.J. Acute liver failure: Do we have a consensus regarding management? *Liver Transpl.* 2024;30(12):1209–11. DOI: 10.1097/LVT.0000000000000464

355. Fontana R.J., Bari K. Acute liver failure. In: Schiff E.R., Maddrey W.C., Reddy K.R. (eds.). Schiff's diseases of the liver. John Wiley & Sons; 2017:411–31.
356. Stravitz R.T., Fontana R.J., Karvellas C., Durkalski V., McGuire B., Rule J.A., et al. Future directions in acute liver failure. *Hepatology*. 2023;78(4):1266–89. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000458
357. Chughlay M.F., Kramer N., Spearman C.W., Werfalli M., Cohen K. N-acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(6):1021–9. DOI: 10.1111/bcp.12880
358. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H., Alvarez-Alvarez I., Licata A., Björnsson E., et al. N-acetylcysteine for the management of non-acetaminophen drug-induced liver injury in adults: A systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;13:876868. DOI: 10.3389/fphar.2022.876868
359. Singh S., Hyman L.S., Lee W.M.; Acute Liver Failure Study Group. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci*. 2013;58(5):1397–402. DOI: 10.1007/s10620-012-2512-x
360. Lee W.M., Hyman L.S., Rossaro L., Fontana R.J., Stravitz R.T., Larson A.M., et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006
361. Amjad W., Thuluvath P., Mansoor M., Dutta A., Ali F., Qureshi W. N-acetylcysteine in non-acetaminophen-induced acute liver failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prz Gastroenterol*. 2022;17(1):9–16. DOI: 10.5114/pg.2021.107797
362. Moosa M.S., Maartens G., Gunter H., Allie S., Chughlay M.F., Setshedi M., et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in the management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e3377–83. DOI: 10.1093/cid/ciaa1255
363. Hu P.F., Xie W.F. Corticosteroid therapy in drug-induced liver injury: Pros and cons. *J Dig Dis*. 2019;20(3):122–6. DOI: 10.1111/1751-2980.12697
364. Yu Y.C., Mao Y.M., Chen C.W., Chen J.J., Chen J., Cong W.M., et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017;11(3):221–41. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2
365. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024;81(6):1040–86. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.07.032
366. World Health Organization (WHO). The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. URL: <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>
367. Ganger D.R., Rule J., Rakela J., Bass N., Reuben A., Stravitz R.T., et al.; Acute Liver Failure Study Group. Acute liver failure of indeterminate etiology: A comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1319. DOI: 10.1038/s41395-018-0160-2
368. Germani G., Theodoridou E., Adam R., Karam V., Wendon J., O'Grady J., et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol*. 2012;57(2):288–96. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.017
369. Ozturk N.B., Herdan E., Saner F.H., Gurakar A. A comprehensive review of the diagnosis and management of acute liver failure. *J Clin Med*. 2023;12(23):7451. DOI: 10.3390/jcm12237451
370. Reuben A., Tillman H., Fontana R.J., Davern T., McGuire B., Stravitz R.T., et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: An observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):724–32. DOI: 10.7326/M15-2211
371. Rao A., Rule J.A., Hameed B., Ganger D., Fontana R.J., Lee W.M. Secular trends in severe idiosyncratic drug-induced liver injury in North America: An update from the Acute Liver Failure Study Group Registry. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):617–26. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001655
372. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть I). *Трансплантология*. 2011;1:13–21. [Galimova S.F. Drug-induced liver injury (part I). *Transplantology*. 2011;1:13–21]. DOI: 10.23873/2074-0506-2011-0-1-13-21
373. Fontana R.J., Björnsson E.S., Reddy R., Andrade R.J. The evolving profile of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2088–99. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.12.040
374. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel; Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Samuel D., et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003
375. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2525–34. DOI: 10.1056/NEJMr1208937
376. Dawwas M.F., Gimson A.E., Lewsey J.D., Copley L.P., van der Meulen J.H. Survival after liver transplantation in the United Kingdom and Ireland compared with the United States. *Gut*. 2007;56(11):1606–13. DOI: 10.1136/gut.2006.111369
377. Ozturk N.B., Bartosek N., Toruner M.D., Mumtaz A., Simsek C., Dao D., et al. Approach to liver transplantation: Is there a difference between East and West? *J Clin Med*. 2024;13(7):1890. DOI: 10.3390/jcm13071890
378. Abaalkhail F.A., Al Sebayel M.I., Shagrani M.A., O'Hali W.A., Almasri N.M., Alalwan A.A., et al. Clinical practice guidelines for liver transplantation in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021;42(9):927–68. DOI: 10.15537/smj.2021.42.9.20210126
379. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Ахмедов В.А., Воложанина Л.Г., Гладков О.А., Грецишников В.Р. и др. Гепатотропная терапия при лекарственных поражениях печени (совещание экспертов). *Пермский медицинский журнал*. 2025;42(3):58–74. [Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Akhmedov V.A., Vologzanina L.G., Gladkov O.A., Grechishnikova V.R., et al. Hepatotropic therapy for drug-induced liver injury (Expert meeting). *Perm Medical Journal*. 2025;42(3):58–74. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj42358-74
380. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). 2024;47(11):1069–90. (In Chinese) DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338
381. Туманян С.В., Верещак М.А., Горошинская И.А., Меньшенина А.П., Розенко Д.А., Орос О.В. и др. Функциональное состояние печени и профилактика синдрома эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных, оперированных в условиях мультимодальной анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;5:46–52. [Tumanyan S.V., Vereshchak M.A., Goroshinskaya I.A., Menshenina A.P., Rozenko D.A., Oros O.V., et al. Liver functional status and prevention of endogenous intoxication in patients with gynecological cancers after surgery with multimodal analgesia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;5:46–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202205146
382. Qiao F., Chen Q., Lu W., Fang N. Plasma exchange treats severe intrahepatic cholestasis caused by dacomitinib: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(27):e29629. DOI: 10.1097/MD.00000000000029629
383. Rong J., Xie Z., Chen E., Ma S., Zhang S., Zhao Y., et al. Fructus Psoraleae-induced severe liver injury and treatment with two artificial liver support systems: A case series study. *Ther Apher Dial*. 2020;24(3):324–32. DOI: 10.1111/1744-9987.13438
384. Aydemir S., Ustundag Y., Bayraktaroglu T., Tekin I.O., Peksoy I., Unal A.U. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil: A case report with treatment

- emphasis on the use of plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2005;20(4):235–8. DOI: 10.1002/jca.20063
385. Скрытний И.Н., Маслова А.С. Роль S-адemetionина в сопроводительной терапии острых миелобластных лейкозиев. *Світ медицини та біології.* 2019;15(4):159–63. [Skripnik I.N., Maslova A.S. The role of S-ademetionine in the concomitant therapy of acute myeloid leukemia. *World of Medicine and Biology.* 2019;15(4):159–63. (In Russ.).] DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-159-163
 386. Lubarska M., Halasiński P., Hryhorowicz S., Mahadea D.S., Łykowska-Szuber L., Eder P., et al. Liver dangers of herbal products: A case report of Ashwagandha-induced liver injury. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):3921. DOI: 10.3390/ijerph20053921
 387. Tan E.X., Wang M.X., Pang J., Lee G.H. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(2):219–45. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219
 388. Кутенов Д.Е., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью: тридцать лет спустя. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2024;2:110–6. [Kutenov D.E., Pasechnik I.N., Boyarintsev V.V. Extracorporeal methods of detoxification in patients with liver failure: Thirty years later. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin.* 2024;2:110–6. (In Russ.).] DOI: 10.48612/cgma/ufpr-z5m7-m2ta
 389. Narayanan M., Vora R.S., Flynn M.M., Subramanian R.M. The efficacy of albumin dialysis in the treatment of severe cholestatic drug-induced liver injury. *Crit Care Explor.* 2022;4(8):e0752. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000752
 390. Stüben B.O., Hoyer D.P., Radunz S., Saner F., Schmidt H., Baba H.A., et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury in a healthy patient following PCSK9-inhibitor injection. *Case Reports Hepatol.* 2024;2024:5556907. DOI: 10.1155/2024/5556907
 391. Mertens J.E., Bömmers M.T.C., Regier M.B., Gabriels G., Pavenstädt H., Grünwald I., et al. Liver injury after selective androgen receptor modulator intake: A case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2024;62(6):935–43. DOI: 10.1055/a-2165-6323
 392. Díaz F.C., Sáez-González E., Benlloch S., Álvarez-Sotomayor D., Conde I., Polo B., et al. Albumin dialysis with MARS for the treatment of anabolic steroid-induced cholestasis. *Ann Hepatol.* 2016;15(6):939–43. DOI: 10.5604/16652681.1222114
 393. Bellmann R., Feistritzer C., Zoller H., Graziadei I.W., Schwaighofer H., Propst A., et al. Treatment of intractable pruritus in drug induced cholestasis with albumin dialysis: A report of two cases. *ASAIO J.* 2004;50(4):387–91. DOI: 10.1097/01.mat.0000132552.58214.00
 394. Halegoua-DeMarzio D., Navarro V. Challenges in herbal-induced liver injury identification and prevention. *Liver Int.* 2025;45(3):e16071. DOI: 10.1111/liv.16071
 395. Benić M.S., Nežić L., Vujić-Aleksić V., Mititelu-Tartau L. Novel therapies for the treatment of drug-induced liver injury: A systematic review. *Front Pharmacol.* 2022;12:785790. DOI: 10.3389/fphar.2021.785790
 396. Liu C.T., Chen T.H., Cheng C.Y. Successful treatment of drug-induced acute liver failure with high-volume plasma exchange. *J Clin Apher.* 2013;28(6):430–4. DOI: 10.1002/jca.12191
 397. Sachan D., Verghese J., Saha S., Ilankumaran K., Rela M. Role of therapeutic plasma exchange (TPE) in patients with drug induced liver injury. *Vox Sang.* 2017;112(S1):5–295. DOI: 10.1111/vox.12530
 398. Singh K.A., Kumar S.E., Zachariah U.G., Daniel D., David V., Subramani K., et al. Single-centre experience with low-volume plasma exchange and low-dose steroid to treat patients with idiosyncratic drug-induced acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14(2):101303. DOI: 10.1016/j.jceh.2023.11.003
 399. Regev A., Avigan M.I., Kiazand A., Vierling J.M., Lewis J.H., Omokaro S.O., et al. Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development. *J Autoimmun.* 2020;114:102514. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102514
 400. FDA Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation. Silver Spring, MD; 2019.
 401. Papay J.I., Clines D., Rafi R., Yuen N., Britt S.D., Walsh J.S., et al. Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009;54(1):84–90. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.03.003
 402. Cajanding R.J.M. MDMA-associated liver toxicity: Pathophysiology, management, and current state of knowledge. *AACN Adv Crit Care.* 2019;30(3):232–48. DOI: 10.4037/aacnacc2019852
 403. Weber S., Gerbes A.L. Update on herbal and dietary supplement-induced liver injury: Current gaps and future directions. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023;12(5):752–5. DOI: 10.21037/hbsn-23-329
 404. Ye J.H., Ho Y.F., On A.W., Chen W.W., Huang Y.M., Huang W.I., et al. Trends in reporting drug-associated liver injuries in Taiwan: A focus on amiodarone. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):911–20. DOI: 10.1007/s11096-018-0698-5
 405. Uetake H., Sugihara K., Muro K., Sunaya T., Horiuchi-Yamamoto Y., Takikawa H. Clinical features of Regorafenib-induced liver injury in Japanese patients from postmarketing experience. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(1):e49–58. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.09.004
 406. Björnsson E.S., Andrade R.J. Long-term sequelae of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2022;76(2):435–45. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.10.011
 407. Cheng H.S., Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: Utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:21–9. DOI: 10.2147/PTT.S141629
 408. Neri S., Signorelli S. Role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in cyclosporine-induced cholestasis. *Clin Drug Invest.* 2002;22(3):191–5. DOI: 10.2165/00044011-200222030-00006
 409. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: A retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(3):345–9. DOI: 10.1517/14740338.2011.562888
 410. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: A retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):135–9. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4
 411. Baniassadi S., Eftekhari P., Tabarsi P., Fahimi F., Raoufy M.R., Masjedi M.R., et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(10):1235–8. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b
 412. Горошко А.И., Щелкунов А.И., Симонова Н.В. Клиническая эффективность ремаксола для профилактики гепатотоксических осложнений противотуберкулезной химиотерапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2025;88(3):22–8. [Goroshko A.I., Shchelkunov A.I., Simonova N.V. Clinical efficacy of remaxol for the prevention of hepatotoxic complications of anti-tuberculosis chemotherapy. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2025;88(3):22–8. (In Russ.).] DOI: 10.30906/0869-2092-2025-88-3-22-28
 413. Akkahadsee P., Sawangjit R., Phumart P., Chaiyakunapruk N., Sakloetsakun D. Systematic review and network meta-analysis of efficacy and safety of interventions for preventing anti-tuberculosis drug induced liver injury. *Sci Rep.* 2023;13(1):19880. DOI: 10.1038/s41598-023-46565-3
 414. Cheng S.L. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur Respir J.*

- 2016;48(Suppl. 60):PA2716. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2716
415. Li X., Zhou J., Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L., et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J Int Med Res.* 2014;42(4):906–14. DOI: 10.1177/0300060514527058
 416. Shang W., Feng Y., Li J., Wang X., Xie H., Feng G. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation. *Open Med (Wars).* 2017;12:62–9. DOI: 10.1515/med-2017-0012
 417. Kojima M., Kamoi K., Ukimura O., Fujito A., Nakao M., Tanaka S., et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: A preliminary study. *Int J Urol.* 2002;9(1):42–6. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2002.00412.x
 418. Леденцова С.С., Гуляев Н.И., Гордиенко А.В., Гаврилова Н.П., Орешко Л.С., Селиверстов П.В. Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах. *Лечащий врач.* 2020;6:85–8. [Ledentsova S.S., Gulyaev N.I., Gordienko A.V., Gavrilova N.P., Oreshko L.S., Seliverstov P.V. Combination of acne treatment in women with prevention of complications using standard schemes of systemic retinoids. *Lechaschi Vrach.* 2020;6:85–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2020.30.33.015
 419. желчевыводящих Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или путей с помощью урсodeoихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):48–52. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I., et al. The RAKURS study: Improving the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases using ursodeoxycholic acid. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;86(12):48–52. (In Russ.)].
 420. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2025;35(1):94–152. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maevskaya M.V., Raikhelson K.L., Okovityi S.V., Zharkova M.S., et al. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2025;35(1):94–152. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152
 421. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492–542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
 422. Garcia D.S., Saturansky E.I., Poncino D., Martínez-Artola Y., Rosenberg S., Abritta G., et al. “Hepatic toxicity by methotrexate with weekly single doses associated with folic acid in rheumatoid and psoriatic arthritis. What is its real frequency?” *Ann Hepatol.* 2019;18(5):765–9. DOI: 10.1016/j.aohp.2019.01.011
 423. Shea B., Swinden M.V., Tanjong Ghogomu E., Ortiz Z., Katchamart W., Rader T., et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD000951. DOI: 10.1002/14651858.CD000951.pub2
 424. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/
 425. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
 426. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология». Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. № 2664. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141611/
 427. Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A., Forbes A., Gove C., Alexander G.J., et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: A prospective controlled trial. *BMJ.* 1991;303(6809):1026–9. DOI: 10.1136/bmj.303.6809.1026
 428. Chiew A.L., Gluud C., Brok J., Buckley N.A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub3
 429. Buckley N., Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin Evid.* 2007;2007:2101.
 430. Niu H., Atallah E., Alvarez-Alvarez I., Medina-Caliz I., Aithal G.P., Alikan C., et al. Therapeutic management of idiosyncratic drug-induced liver injury and acetaminophen hepatotoxicity in the paediatric population: A systematic review. *Drug Saf.* 2022;45(11):1329–48. DOI: 10.1007/s40264-022-01224-w
 431. Barkholt L., Remberger M., Hassan Z., Fransson K., Omazic B., Svahn B.M., et al. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(9):785–90. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705969
 432. Van Asseldonk D.P., Crouwel F., Seinen M.L., Schefker P.G., Veldkamp A.I., de Boer N.K., et al. Exploring the role of oxidative stress and the effect of N-acetylcysteine in thiopurine-induced liver injury in inflammatory bowel disease: A randomized crossover pilot study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2024;134(4):507–18. DOI: 10.1111/bcpt.13978
 433. Jaiswal P., Attar B.M., Yap J.E., Devani K., Jaiswal R., Wang Y., et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: A case report and systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(1):129–33. DOI: 10.1111/jcpt.12594
 434. Farazi A., Sofian M., Jabbariasl M. Efficacy of N-acetylcysteine on prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *World J Med Sci.* 2015;12(4):413–8. DOI: 10.5829/idosi.wjms.2015.12.4.10114
 435. Singh A.K., Verma S., Kumar M.P., Soni H., Sharma S., Sharma S., et al. Appropriate chemopreventive strategy for anti-tubercular therapy related liver injury is unsettled: Results from a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(11):1253–62. DOI: 10.1080/17512433.2020.1835468
 436. Ahmed S., Rao N.A. Role of N-acetylcysteine (NAC) in preventing development of anti tuberculosis therapy (ATT) induced liver injury in pulmonary tuberculosis (PTB) patients, a simple randomized single blind clinical trial. *Eur Respir J.* 2020;56(Suppl. 64):5301. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.5301
 437. Sukumaran D., Usharani P., Paramjyothi G.K., Subbalaxmi M.V.S., Sireesha K., Abid Ali M. A study to evaluate the hepatoprotective effect of N-acetylcysteine on anti tuberculosis drug induced hepatotoxicity

- and quality of life. *Indian J Tuberc.* 2023;70(3):303–10. DOI: 10.1016/j.ijtb.2022.05.012
438. Tincu R., Cobilinschi C., Tomescu D., Gheorghiu Z., Macovei R. P331 Benefits of L-carnitine in valproic acid induced encephalopathy. *Crit Care.* 2016;20(Suppl. 2):94. DOI: 10.1186/s13054-016-1208-6
 439. Hatamkhani S., Khalili H., Karimzadeh I., Dashti-Khavidaki S., Abdollahi A., Jafari S. Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: A randomized, clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(5):997–1004. DOI: 10.1111/jgh.12474
 440. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. Терапия проявлений гепатотоксичности при применении цефтриаксона у детей с патологией респираторного тракта. *Современная педиатрия.* 2013;1:60. [Ovcharenko L.S., Vertegel A.A., Andrienko T.G. Therapy of manifestations of hepatotoxicity during the use of ceftriaxone in children with respiratory tract pathology. *Modern Pediatrics.* 2013;1:60. (In Russ.).]
 441. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Апоптоз лимфоцитов при лекарственно-индуцированных поражениях печени на фоне туберкулеза у детей. *Доктор.Ру.* 2012;9:67–73. [Borzakova S.N., Aksenova V.A., Reizis A.R. Lymphocyte apoptosis in drug-induced liver damage against the background of tuberculosis in children. *Doctor.Ru.* 2012;9:67–73. (In Russ.).]
 442. Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей с туберкулезом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;1:49–53. [Borzakova S.N., Reizis A.R. Drug-induced liver damage in children with tuberculosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;1:49–53. (In Russ.).]
 443. Курманова Г.М., Курманова К.Б., Садыкова Ш.С. Эффекты урсодезоксихолевой кислоты при стандартной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С и В. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;9:99–104. [Kurmanova G.M., Kurmanova K.B., Sadykova Sh.S. Effects of ursodeoxycholic acid in standard antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C and B. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;9:99–104. (In Russ.).]
 444. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в рамках минимизации гепатотоксичного потенциала эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач.* 2020;4:51. [Andreev D.N., Mayev I.V., Dicheva D.T., Bektemirova L.G. Efficiency of ursodeoxycholic acid in the frameworks of minimization of hepatotoxic potential of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Lechaschi Vrach.* 2020;4:51. (In Russ.).] DOI: 10.26295/OS.2020.78.94.009
 445. Shahramian I., Bazi A., Mostafae R., Mohammadi M.H. Protective effects of ursodeoxycholic acid on valproic acid induced hepatotoxicity in epileptic children with recurrent seizure: a double-blinded randomized clinical trial. *Pharmaceutical Sciences.* 2020;26(1):25–31. DOI: 10.34172/PS.2019.62
 446. Mohammed Saif M., Farid S.F., Khaleel S.A., Sabry N.A., El-Sayed M.H. Hepatoprotective efficacy of ursodeoxycholic acid in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(7):627–32. DOI: 10.3109/08880018.2012.713083
 447. Bordbar M., Shakibzadeh N., Fattahi M., Haghpansh S., Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(2):203–9. DOI: 10.5152/tjg.2018.17521
 448. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V., et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res.* 2003;23(6D):5173–9.
 449. Суханов Д.С. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка риска при использовании реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. *Терапевтический архив.* 2012;84(11):26–9. [Sukhanov D.S. Efficiency of the hepatoprotective effect and risk assessment when using reamberin, remaxol, and ademetionine in patients with respiratory tuberculosis and drug-induced liver injury. *Tерапевтический Архив.* 2012;84(11):26–9. (In Russ.).]
 450. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. *Туберкулез и болезни легких.* 2013;90(8):050–6. [Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Vinogradova T.I. Clinical efficacy of infusion solutions based on succinic acid in the treatment of liver damage caused by anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2013;90(8):050–6. (In Russ.).]
 451. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Тактика ведения пациентов с онкологическими заболеваниями и лекарственными поражениями печени. *Крымский терапевтический журнал.* 2013;1:71–82. [Klyaritskaya I.L., Maksimova E.V. Tactics of managing patients with oncological diseases and drug-induced liver damage. *Crimean Therapeutic Journal.* 2013;1:71–82. (In Russ.).]
 452. Скрипник І.М., Маслова А.С. Вплив S-адметіоніну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії. *Семейная медицина.* 2020;3:20–3. [Skripnik I.M., Maslova A.S. Infusion of S-ademetionine instead of arginine and its metabolites in patients with chronic lymphocytic leukemia during chemotherapy. *Family Medicine.* 2020;3:20–3. (In Ukr.).] DOI: 10.30841/2307-5112.3.2020.211188
 453. Угрюмова Е.В. Адеметионин в цитостатической терапии псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010;2:52–6. [Ugryumova E.V. Ademetionine in cytostatic therapy of psoriasis. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2010;2:52–6. (In Russ.).]
 454. Hisanaga M., Utsumi S., Miyamoto S., Okazaki A., Tsukamoto S. Abnormality of liver function in patients treated with antiepileptic drug and a trial of polyene phosphatidyl choline treatment for these patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 1980;34(3):318–9. DOI: 10.1111/j.1440-1819.1980.tb01551.x
 455. Слюндин Д.Г., Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ливанов А.С., Анучин В.В. Фармакологическая коррекция гипераммонемии при криминальных отравлениях клозапином. *Medline.ru.* 2010;11:518–25. [Slyundin D.G., Alekhnovich A.V., Ivanov V.B., Livanov A.S., Anuchin V.V. Pharmacological correction of hyperammonemia in criminal poisonings with clozapine. *Medline.ru.* 2010;11:518–25. (In Russ.).]
 456. Остапенко Ю.Н., Иванов В.Б., Алехнович А.В., Ливанов А.С. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность ее коррекции. *Consilium Medicum.* 2006;8(7):10–3. [Ostapenko Yu.N., Ivanov V.B., Alekhnovich A.V., Livanov A.S. Hyperammonemia in acute poisoning with psychotropic drugs and the possibility of its correction. *Consilium Medicum.* 2006;8(7):10–3. (In Russ.).]
 457. Scheller A., Jacob U., Keilhauer R. Verbesserung der Zytostatikatoleranz durch Ornithinaspartat. *Der Bayerische Internist.* 1998;1:54–60.
 458. Солдатова Г.С., Поспелова Т.И., Чечерина А.А. Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология.* 2022;67(2):300–1. [Soldatova G.S., Pospelova T.I., Checherina A.A. Hyperammonemia in patients with lymphoproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology.* 2022;67(2):300–1. (In Russ.).]
 459. Мацисhevская И.В. Опыт использования ОРНИТОКСА (L-орнитин-L-аспартата) в практике отделения химиотерапии Винницкого областного клинического онкологического диспансера для оптимизации проведения химиотерапии. *Клінічна Онкологія.* 2011;4(4):1–3. [Matsyshevskaya I.V. Experience of using ORNITOX (L-ornithine-L-aspartate) in the practice of the chemotherapy department of the Vinnytsia Regional Clinical Onco-

- logy Dispensary to optimize chemotherapy. *Clinical Oncology*. 2011;4(4):1–3. (In Russ.).
460. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии суцинатсодержащими препаратами. *РМЖ*. 2009;6:22–5. [Sukhanov D.S., Ivanov A.K., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Treatment of hepatotoxic complications of anti-tuberculosis therapy with succinate-containing drugs. *RMJ*. 2009;6:22–5. (In Russ.)].
461. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012;57(7–8):31–7. [Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S., Murzina A.A. Hepatoprotective therapy with remaxol in patients with tuberculosis and HIV infection in the day hospital of the tuberculosis dispensary. *Antibiotics and chemotherapy*. 2012;57(7–8):31–7. (In Russ.)].
462. Иванова М.И., Матякин Г.Г., Иванов В.М., Шейкин М.В., Коваленко А.Л., Петров А.Ю. Возможности сопроводительной терапии злокачественных новообразований орорфарингеальной области. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023;12(5):34–8. [Ivanova M.I., Matyakin G.G., Ivanov V.M., Sheikin M.V., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu. The possibilities of accompanying therapy for malignant oropharyngeal neoplasms. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023;12(5):34–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20231205134
463. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких. *Терапевтический архив*. 2016;88(3):73–8. [Volchegorskii I.A., Novoselov P.N., Ushkareva E.V. Effect of Remaxol on the efficiency of standard treatment for infiltrative pulmonary tuberculosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(3):73–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201688373-78
464. Матякин Г.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.М. Токсико-модифицирующее действие ремаксола при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта. *Стоматология*. 2013;92(6):12–5. [Matyakin G.G., Ivanov V.M., Ivanova O.V., Sheikin M.M. Toxic-modifying effect of remaxol in the treatment of locally advanced cancer of the oral mucosa. *Stomatologiya*. 2013;92(6):12–5. (In Russ.)].
465. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д., Николенко Н.Ю., Севостьянова Т.А., Франчук И.М. Терапия предупреждения и купирования гепатотоксических реакций у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2025;103(2):13–21. [Shovkun L.A., Kudlay D.A., Campos E.D., Nikolenko N.Yu., Sevostyanova T.A., Franchuk I.M. Therapy for prevention and relief of hepatotoxic reactions in patients with drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2025;103(2):13–21. (In Russ.)]. DOI: 10.58838/2075-1230-2025-103-2-13-21

Appendix A2

Methodology for developing clinical guidelines

The purpose of the proposed recommendations is to convey to practicing physicians modern ideas about the etiology and pathogenesis of DILI, to introduce them to the currently used algorithms for diagnosis, prognosis assessment and treatment.

Target audience of these clinical guidelines:

1. Gastroenterologists.
2. General practitioners (family physicians).
3. General physicians.
4. Oncologists.

Table 1. Level of evidence (LoE) rating scale for diagnostic methods (diagnostic interventions)

LoE	Explanation
1	Systematic reviews of reference-controlled studies or systematic reviews of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Individual reference-controlled studies or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design except randomized clinical trials using meta-analysis
3	Studies without consistent control by a reference method or studies with a reference method that is not independent of the method explored, or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, case report
5	Only action mechanism validation or expert opinion is available

Table 2. Levels of evidence (LoE) rating scale for methods of prevention, treatment, and medical rehabilitation, including those based on the use of natural healing factors (preventive, therapeutic, and rehabilitation interventions)

LoE	Explanation
1	Systematic reviews of reference-controlled studies or systematic reviews of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Individual reference-controlled studies or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design except randomized clinical trials using meta-analysis
3	Studies without consistent control by a reference method or studies with a reference method that is not independent of the method explored, or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, case report
5	Only action mechanism validation or expert opinion is available

Table 3. Grades of recommendation (GR) rating scale for methods of prevention, diagnosis, treatment and medical rehabilitation, including those based on the use of natural healing factors (preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation interventions)

GR	Explanation
A	Strong recommendation (all efficacy endpoints (outcomes) considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, and their conclusions on the outcomes of interest are consistent)
B	Conditional recommendation (not all efficacy endpoints (outcomes) considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality and/or their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)
C	Weak recommendation (lack of evidence of adequate quality, all efficacy endpoints (outcomes) considered are unimportant, all studies are of low methodological quality and their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)

Procedure for updating clinical guidelines

The mechanism of updating clinical guidelines provides for their systematic updating at least once every three years, as soon as new evidence-based data appears on diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of specific diseases, and upon availability of justified additions/comments to previously approved clinical guidelines, but no more than semi-annually.

Appendix A3

Reference materials, including compliance of indications for use and contraindications, methods of administration and dosages of drugs, instructions for use of the drug

These clinical guidelines were developed taking into account the following regulatory documents:

1. Order of the Ministry of Health of Russian Federation dated February 28, 2019 No. 103n “On approval of the procedure and deadlines for the development of clinical guidelines, their revision, the standard form of clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific validity of the information included in clinical guidelines” (registered with the Ministry of Justice of Russian Federation on May 8, 2019 No. 54588).
2. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated November 12, 2012, No. 906n “On approval of the procedure for providing medical care to the population in the field of “Gastroenterology”” (registered with the Ministry of Justice of Russia on January 21, 2013, No. 2664).
3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 28, 2022 No. 810n “On approval of the standard of medical care for adults with liver cirrhosis and fibrosis (diagnosis and treatment)”.
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 10, 2017, No. 203n “On approval of criteria for assessing the quality of medical care”.

Table 4. Main risk factors for the development of DILI [10]

Factor	The importance of the factor for the development of DIPP
Age	Determines susceptibility to DILI secondary to specific drugs and the DILI phenotype (for example, older age is a risk factor for DILI associated with isoniazid**, younger age associated with valproic acid** and NSAIDs)
Female gender	Higher risk of DILI with ALF, hepatocellular pattern of DILI
Ethnicity	Determines susceptibility to DILI, secondary to individual drugs
Excessive regular alcohol consumption	Increases the risk of DILI associated with certain drugs (isoniazid**, halothane**, paracetamol**, duloxetine, valproic acid**, anabolic steroids)
Components of metabolic syndrome (NAFLD, diabetes mellitus)	Increases the risk of tamoxifen-associated DILI**
Chronic hepatitis B and C	Increases the risk of DILI associated with antiretroviral and antituberculosis therapy

Table 5. Expert opinion scoring categories in assesment of causality in DILI (AASLD, 2023) [2]

Causality score	Likelihood (%)	Description
Definite	>95	Beyond any reasonable doubt
Highly likely	75–95	Clear and convincing data, but not definite
Probable	50–74	Most data support causal relationship
Possible	25–49	Most data suggest no causal relationship, but possibility remains
Unlikely	Менее 25	Causal relationship very unlikely, with alternative etiology more likely
Insufficient data	Determinable	Missing key data

Table 6. Some antitumor drugs and recommendations for dose modification in the event of hepatotoxicity

Medication	Pharmacological class of the drug, application	Warnings	Elevated liver panel values	Dose modification
Selpercatinib	Protein kinase inhibitors / various solid tumors (lung, thyroid)	Hepatotoxicity: ALT and AST levels must be monitored before starting therapy and every 2 weeks during the first 3 months of treatment, then once every month.	Serious liver AE occurred in 2.6 % of cases. ALT increased to G3–4 in 9 % of cases. AST increased to G3–4 in 8 % of cases. Bilirubin increased to G3–4 in 2 % of cases.	AST or ALT level G3–4: withhold the dose to G1 or baseline. Reduce the dose by 2 dose levels and monitor ALT/AST weekly. Increase the dose by 1 dose level after at least 2 weeks.
Capmatinib	Protein kinase inhibitors/metastatic non-small cell lung cancer	Hepatotoxicity: ALT and AST levels must be monitored before starting therapy and every 2 weeks during the first 3 months of treatment, then once every month.	Increase in ALT level to G3–4 = 8 %, increase in AST level to G3–4 = 4.9 %	AST or ALT level G3 without increase in bilirubin: cease the drug until the baseline transaminase level is restored.
Entrectinib	Protein kinase inhibitors/advanced non-small cell lung cancer	Hepatotoxicity: ALT and AST levels must be monitored before starting therapy and every 2 weeks during the first 3 months of treatment, then once every month.	Increase in ALT level to G3–4 = 2.9 %, increase in AST level to G3–4 = 2.7 %	ALT or AST levels G3–4: withhold the drug until transaminase levels return to G1 or baseline; resume at the same dose if the G3 event resolves within 4 weeks; or resume at a reduced dose if there are repeated increases to G3 or increases to G4. If ALT/AST levels rise to G4 repeatedly and Hay's law criteria are met, discontinue the drug without resuming
Polatuzumab vedotin **	Other monoclonal antibodies (CD79b-targeted antibody-drug conjugate/diffuse large B-cell lymphoma)	Hepatotoxicity: monitoring of transaminase and bilirubin levels is necessary.	In combination with R-CHP, elevated transaminase levels were observed in 10.6 % of cases, primarily in G1–2 and less frequently in G3. No G4–5 elevations were observed. In combination with R-CHOP, elevated transaminase levels were observed in 7.3 % of cases.	The drug should not be administered if the bilirubin level is > 1.5 ULN. No dose adjustment is required if the bilirubin level is < 1.5 ULN and the AST level is elevated.
Larotrectinib	Protein kinase inhibitors/NTRK gene fusion solid tumors without resistance mutation, metastatic without the possibility of surgical resection, without satisfactory alternative treatments	Hepatotoxicity: ALT and AST levels must be monitored every 2 weeks during the first month of treatment, then once a month and as indicated.	An increase in ALT and AST at level G1 is observed in 18 and 19 % of cases, respectively, at level G2 – 5 % of cases, and at level G3–4 – up to 3 % of cases.	The initial dose should be reduced by 50 % in patients with Child – Pugh cirrhosis B and C. The drug should be withheld and the dosage adjusted based on laboratory monitoring or permanently discontinued depending on the severity of hepatotoxicity.

Table endings 6. Некоторые противоопухолевые препараты и рекомендации по модификации доз при развитии гепатотоксичности

Medication	Pharmacological class of the drug, application	Warnings	Elevated liver panel values	Dose modification
Binimetinib	Protein kinase inhibitors/in combination with a B-Raf serine-threonine kinase inhibitor (BRAF), unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600E or V600K mutations	Hepatotoxicity: Monitoring of liver panel parameters is necessary before, during treatment and when indicated.	In combination with encorafenib, ALT increased to G3–4 in 6 % of cases, AST to G3–4 in 2.6 %. ALP to G3–4 in 0.5 % of cases.	In combination with encorafenib, ALT increased to G3–4 in 6 % of cases, AST to G3–4 in 2.6 %. ALP to G3–4 in 0.5 % of cases. No adjustment of therapy is required for G2 ALT and AST elevations; if no improvement occurs within 2 weeks, discontinue treatment until improvement to G0–1 or to pre-treatment/baseline levels, then resume at the same dose. G3–4 AST or ALT elevations: at first G3–4 event (or G2 relapse), suspend treatment for ≤ 4 weeks; if transaminase levels decrease to G0–1 or to pre-treatment/baseline levels, resume at the same dose; if no improvement occurs, discontinue the drug. If recurrent events occur, consider permanent withdrawal of treatment. For patients with moderate or severe hepatic impairment, the recommended dose is 30 mg twice daily.
Abemaciclib**	Abemaciclib** Protein kinase inhibitors / advanced or metastatic breast cancer (HR ⁺ , HER ⁻)	Hepatotoxicity: ALT, AST and total bilirubin levels must be monitored before starting therapy, every 2 weeks for the first 2 months, monthly for the next 2 months and then as clinically indicated.	Increased ALT and AST levels to G3–4 when used in combination with fulvestrant were observed in 6.1 and 4.2 % of cases, respectively.	If ALT and AST increase to G1–2, no dose adjustment is required. If ALT and AST increase to G3, discontinue the drug until transaminase levels return to G0–1 or to pre-treatment/baseline levels, then resume at a dose reduced to the previous level. If ALT and AST increase to G4 or Hay's law criteria are met, discontinue the drug without resuming treatment.

Note: AE — adverse reactions; ULN — upper limit of normal.

Table 7. Efficacy of hepatotropic drugs (A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases) in the treatment and prevention of DILI

Efficacy of #acetylcysteine** in the treatment of DILI [206, 207, 427–433]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	Drug (cause of DILI) for which there is insufficient data
1	Analgesics and antipyretics (N02B)	Paracetamol** (1 CCT [Keays, 1991], 4 SR [Chiew, 2018, Stine, 2016, Licata, 2022, Buckley, 2007])	
2	Antifungals for systemic use (J02)		Ketoconazole (1 SR [Niu, 2022])
3	Antineoplastic drugs (L01)		Cyclophosphamide**, busulfan**, fludarabine** 1 (1 RCT [Barkholt, 2008]), mercaptopurine** (1 RCT [vanAsseldonk, 2024])
4	Immunosuppressants (L04)		Antithymocyte immunoglobulin** (1 RCT [Barkholt, 2008]); azathioprine**
5	Drugs for the treatment of heart disease (C01)		Amiodarone** (1 SR [Jaiswal, 2018])
Notes: MP – medicinal product; DILI – drug-induced liver injury; CCT – non-randomized controlled clinical trial; RCT – randomized clinical trial; SR – systematic review; 1 – in combination with radiation therapy; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.			
Efficacy of #acetylcysteine** in the prevention of DILI [411, 434–437]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
1	Systemic antimicrobials (J)	Isoniazid**, rifampicin**, pyrazinamide**, ethambutol** (2 RCTs [Baniasadi, 2010, Farazi, 2015]; 1 MA [Singh, 2020]); anti-tuberculosis drugs (2 RCTs [Ahmed, 2020, Sukumaran, 2023])	—
Notes: MP – medicinal product; DILI – drug-induced liver injury; RCT – randomized clinical trial; MA – meta-analysis.			
Efficacy of #levocarnitine in the treatment of DILI [218, 438]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
1	Antiepileptic drugs (N03)	Valproic acid** (1 RCT [Tincu, 2016], 1 SR [Perrott, 2010])	—
Notes: DLI – drug-induced liver injury; RCT – randomized clinical trial; SR – systematic review.			
Efficacy of #levocarnitine in the prevention of DILI [439]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
1	Systemic antimicrobials (J)	Isoniazid**, rifampicin**, pyrazinamide**, ethambutol** (1 RCT [Hatamkhani, 2014])	—
Notes: MP – medicinal product; DILI – drug-induced liver injury; RCT – randomized clinical trial.			
Efficacy of UDCA** in the treatment of DILI [224, 227, 229, 231, 430, 440–443]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	Drug (cause of DILI) for which there is insufficient data
1	Systemic antimicrobials (J)	Ceftriaxone** (1 CCT [Ovcharenko 2013]); azithromycin** [Stepanov, 2021]; anti-tuberculosis drugs (1 RCT [Borzakova, 2012, Borzakova, 2016]); amoxicillin + clavulanic acid**, rifampicin**, isoniazid**, pyrazinamide** [Bessone, 2024]	Amoxicillin + clavulanic acid** (2 SR [Niu, 2022, Robles-Díaz, 2022]); Co-trimoxazole [sulfamethoxazole + trimethoprim]** (1 SR [Niu, 2022])
2	Systemic antimicrobials (J02)		Terbinafine (1 SR [Robles-Díaz, 2022])

Continuation of the Table 7. Efficacy of hepatotropic drugs (A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases) in the treatment and prevention of DILI

3	Antineoplastic drugs (L01)		Pembrolizumab**, brentuximabvedotin** (1 SR [Robles-Díaz, 2022])
4	Systemic hormonal drugs, except sex hormones and insulins (H), sex hormones and modulators of sexual function (G03), anabolic steroids (A14A)		Testosterone**, nandrolone**, thiamazole**, flutamide** (1 SR [Robles-Díaz, 2022])
5	Antihypertensive agents (C02)		Bosentan** (1 SR [Robles-Díaz, 2022])
6	Drugs affecting the nervous system (N)		Haloperidol**, amitriptyline**, phenytoin**, sertraline** (1 SR [Robles-Díaz, 2022])
7	Nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs (M01A)		Naproxen (1 SR [Robles-Díaz, 2022])
8	Immunosuppressants (L04)	Methotrexate** (1 RCT [Maksimova, 2015])	—
9	Bisphosphonates (M05BA)		bandronic acid (1 SR [Robles-Díaz, 2022])
Notes: MP — medicinal product; DILI — drug-induced liver injury; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs; RCT — randomized clinical trial; SR — systematic review.			
Efficacy of UDCA** in the prevention of DILI [444–447]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	Drug (cause of DILI) for which there is insufficient data
1	Systemic antimicrobials (J)	Amoxicillin**, clarithromycin** (1 RCT [Andreev, 2020])	
2	Antineoplastic agents (L01); systemic corticosteroids (H02A)	Vincristine**, daunorubicin**, asparaginase**, cyclophosphamide**, cytarabine**, mercaptopurine**, methotrexate**, etoposide**, imatinib**, methylprednisolone**, dexamethasone** (1 RCT [MohammedSaif, 2012]); prednisolone**, doxorubicin**, vincristine**, asparaginase**, methotrexate** (1 RCT [Skrpnik, 2020]);	Mercaptopurine** (2 RCTs [MohammedSaif, 2012, Bordbar, 2018]); prednisolone** (1 RCT [Skrpnik, 2020], 2 RCTs [Bordbar, 2018])
3	Antiepileptic drugs (N03)	Valproic acid** (1 RCT [Shahramanian, 2020])	—
4	Proton pump inhibitors (A02BC); systemic anti-acne drugs (D10B)	Esomeprazole** (1 RCT [Andreev, 2020]); isotretinoin (1 RCT [Ledentsova, 2020])	—
Notes: MP — medicinal product; DILI — drug-induced liver injury; RCT — randomized clinical trial; SR — systematic review.			
Efficacy of ademetonine** in the treatment of DILI [239, 241, 245, 247, 248, 448–451]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
1	Systemic antimicrobials (J)	Isoniazid**, rifampicin**, pyrazinamide**, ethambutol**, streptomycin**, prothionamide**, cycloserine**, aminosalicylic acid**, levofloxacin**, ciprofloxacin**, kanamycin**, amikacin**, rifabutin** (1 CCT [Sukhanov, 2012, Sukhanov, 2013a, Sukhanov, 2013b]); anti-tuberculosis drugs (1 RCT [Sukhanov, 2013c])	—

Continuation of the Table 7. Efficacy of hepatotropic drugs (A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases) in the treatment and prevention of DILI

2	Antineoplastic drugs (L01)	Doxorubicin**, cyclophosphamide**, fluorouracil**, vincristine**, paclitaxel**, carboplatin**, etoposide**, methotrexate**, cisplatin**, cytarabine**, procarbazine**, rituximab**, bortezomib** (1 SR [Noureddin, 2020]; 1 OP [Snegovoy, 2015]); unspecified (1 CCT [Klyaritskaya, 2013]); oxaliplatin**, irinotecan**, fluorouracil**, cyclophosphamide**, methotrexate** (1 NCT [Santini, 2003])	—
3	Immunosuppressants (L04); systemic corticosteroids (H02A)	Cyclosporine**, leflunomide**, betamethasone**, dexamethasone** (1 NCT [Noureddin, 2020]); methotrexate**, systemic corticosteroids (1 NCT [Perlamutrov, 2014])	—
4	Systemic hormonal drugs, except sex hormones and insulins (H), sex hormones and modulators of sexual function (G03), anabolic steroids (A14A)	Unspecified (1 CCT [Klyaritskaya, 2013])	—

Notes: MP — medicinal product; DILI — drug-induced liver injury; CCT — non-randomized controlled clinical trial; NCT — non-randomized clinical trial; RCT — randomized clinical trial; SR — systematic review; OP — observational program.

Efficacy of #ademetionine in the prevention of DILI [242, 265, 395, 409, 410, 452, 453]**

No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	Drug (cause of DILI) for which there is insufficient data
1	Antineoplastic drugs (L01)	Cytarabine**, anthracyclines and related compounds, etoposide** (1 CCT [Skripnik, 2019]); fludarabine**, cyclophosphamide**, rituximab**, bendamustine**, vincristine**, prednisolone** (1 CCT [Skripnik, 2020]); bevacizumab**, oxaliplatin**, capecitabine**, fluorouracil** (NCT [Vincenzi, 2011, 2012, 2018])	Bevacizumab**, oxaliplatin** (1 SR [Benić, 2022])
2	Immunosuppressants (L04)	Methotrexate** (1 CCT [Ugryumova, 2010])	—

Notes: DILI — drug-induced liver injury; CCT — non-randomized controlled clinical trial.

Efficacy of phospholipids in the treatment of DILI [253, 254, 410, 454]

No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
1	Systemic antimicrobials (J)	Anti-tuberculosis drugs (1 CCT [Liu, 2021]; 1 MA [Li, 2023])	—
2	Кортикостероиды системного действия (H02A)	Methylprednisolone** (1 CCT [Palgova, 2017])	—
3	Sex hormones and modulators of sexual function (G03)	Progestogens, estrogens, human chorionic gonadotropin** (1 CCT [Palgova, 2017])	—
4	Antiepileptic drugs (N03)	Phenytoin**, phenobarbital** (1 CCT [Hisanaga, 1980])	—

Notes: MP — medicinal product; DILI — drug-induced liver injury; CCT — non-randomized controlled clinical trial; MA — meta-analysis.

Efficacy of ornithine in the treatment of DILI [261, 262, 265, 452, 455–459]

No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
-----	-------------------------------	---	---

Continuation of the Table 7. Efficacy of hepatotropic drugs (A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases) in the treatment and prevention of DILI

1	Antineoplastic drugs (L01)	Cyclophosphamide**, bortezomib**, dexamethasone** (1 RCT [Skrypnik, 2018]); antimetabolites, platinum compounds, alkylating agents, anthracyclines and related compounds, taxanes, plant-based alkaloids and other natural substances (1 RCT [Scheller, 1998]); unspecified (2 NCCTs [Larionova, 2009, Maksimova, 2018], 1 CNCT [Soldatova, 2022]); platinum compounds, taxanes, anthracyclines and related compounds (1 RCT [Matsishevskaya, 2011]); cyclophosphamide**, bortezomib** (1 CNCT [Skrypnik, 2018])	—
2	Drugs affecting the nervous system (N)	Clozapine (1 CCT [Slyundin, 2010]); psycholeptics (1 CCT [Ostapenko, 2006])	—
Notes: MP — medicinal product; DILI — drug-induced liver injury; CCT — non-randomized controlled clinical trial; RCT — randomized clinical trial; CNCT — comparative non-randomized clinical trial; NCCT — non-comparative clinical trial.			
Efficacy of a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** in the treatment of DILI [247, 248, 277, 460–462]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
1	Systemic antimicrobials (J)	Isoniazid**, rifampicin**, pyrazinamide**, ethambutol**, prothionamide**, cycloserine**, aminosalicic acid**, levofloxacin**, ciprofloxacin**, kanamycin**, amikacin**, rifabutin** (1 CCT [Sukhanov, 2013a]); anti-tuberculosis drugs (2 RCTs [Sukhanov, 2013b], 2 CCTs [Sukhanov, 2009, Shevyreva, 2012]); systemic antibacterial drugs (1 CCT [Pavlov, 2025])	—
2	Antiviral agents for systemic use (J05)	Direct-acting antiviral drugs [for the treatment of HIV infection] (1 CCT [Shevyreva, 2012])	—
3	Antineoplastic drugs (L01)	Docetaxel**, cisplatin**, fluorouracil**1 (1 CCT [Ivanova, 2023])	—
4	Nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs (M01A)	NSAIDs (1 RCT [Pavlov, 2025])	—
Notes: MP — medicinal product; DILI — drug-induced liver injury; CCT — non-randomized controlled clinical trial; RCT — randomized clinical trial; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs; 1 — in combination with radiation therapy.			
Efficacy of the fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid** in the prevention of DILI [270, 278, 282, 284, 381, 463, 464]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
1	Systemic antimicrobials (J)	Isoniazid**, rifampicin**, rifabutin**, rifapentine, pyrazinamide**, ethambutol**, streptomycin**, kanamycin**, amikacin**, capreomycin**, levofloxacin**, moxifloxacin**, sparfloxacin**, prothionamide**, ethionamide**, bedaquiline**, linezolid**, cycloserine**, terizidone**, aminosalicic acid**, delamanid** (1 RCT [Volchegorsky 2016]); anti-tuberculosis drugs (1 RCT [Kolomiets, 2019])	—

Continuation of the Table 7. Efficacy of hepatotropic drugs (A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases) in the treatment and prevention of DILI

2	Antineoplastic drugs (L01)	Fluorouracil**, doxorubicin**, cyclophosphamide** (1 CCT [Konopatskaya, 2015]); etoposide**, cisplatin**, cyclophosphamide**, doxorubicin** (1 CCT [Cherenkov, 2013]); cisplatin**, carboplatin**, doxorubicin**, cyclophosphamide** (1 RCT [Bondarenko, 2020]); FOLFOX/FLOX1, XELOX2, CF3, DCF4, XP5 (1 CCT [Drogomiretskaya, 2018]); FOLFOX1, FOLFIRI6 (calcium folinate**, fluorouracil**, irinotecan**) (1 CCT [Konopatskaya, 2016]); fluorouracil**, cisplatin**, methotrexate** ⁷ (1 CCT [Matyakin, 2013]); unspecified (1 RCT [Tumanyan, 2022])	—
3	Drugs affecting the nervous system (N)	Sevoflurane**, ropivacaine**, lidocaine**, midazolam**, fentanyl**, nefopam (1 RCT [Tumanyan, 2022]); haloperidol**, trifluoperazine** (1 CCT [Filippova, 2019])	—
4	Nonsteroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs (M01A)	NSAIDs (1 RCT [Tumanyan, 2022])	—

Notes: MP — medicinal product; DILI — drug-induced liver injury; CCT — non-randomized controlled clinical trial; RCT — randomized clinical trial; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory and antirheumatic drugs; 1 — calcium folinate** + fluorouracil** + oxaliplatin**; 2 — capecitabine** + oxaliplatin; 3 — cisplatin** + fluorouracil**; 4 — docetaxel** + cisplatin** + fluorouracil**; 5 — capecitabine** + cisplatin**; 6 — calcium folinate** + fluorouracil** + irinotecan**; 7 — in combination with radiation therapy.

Efficiency of #bicyclol in the treatment of DILI [290, 291, 293, 296]

No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
1	Systemic antimicrobials (J)	Beta-lactam antibacterial drugs, penicillins (1 RCT [Tang, 2022], 1 CO [Niu, 2021]); anti-tuberculosis drugs (1 RCT [Tang, 2022], 1 SO [Niu, 2021])	—
2	Antineoplastic drugs (L01)	Unspecified (1 RCT [Tang, 2022])	—
3	Immunosuppressants (L04)	Unspecified (1 RCT [Tang, 2022])	—
4	Hormonal contraceptives for systemic use (G03A), anabolic steroids (A14A)	Systemic hormonal contraceptives, anabolic steroids (1 RCT [Tang, 2022])	—
5	Lipid-lowering agents (C10)	Atorvastatin**, simvastatin** (1 RCT [Naiqiong, 2017], 1 SR [Niu, 2021]);	—
6	Drugs affecting the nervous system (N)	Unspecified (1 RCT [Tang, 2022])	—

Notes: MP — medicinal product; DILI — drug-induced liver injury; RCT — randomized clinical trial; SR — systematic review.

Efficacy of #bicyclol in the prevention of DILI [290, 292, 294]

No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	—
1	Systemic antimicrobials (J)	Isoniazid**, rifampicin**, pyrazinamide**, ethambutol** (1 RCT [Chu, 2015], 1 SR [Niu, 2021])	—
2	Antineoplastic drugs (L01)	FOLFOX ¹ , XELOX ² , CHOP ³ , docetaxel**, paclitaxel**, gemcitabine**, irinotecan**, etoposide** (1 RCT [Li, 2014], 1 SR [Niu, 2021])	—
3	Systemic corticosteroids (H02A)	Prednisolone** (1 RCT [Li, 2014], 1 SR [Niu, 2021])	—

Table endings 7. Efficacy of hepatotropic drugs (A05, drugs for the treatment of liver and biliary tract diseases) in the treatment and prevention of DILI

Notes: MP – medicinal product; DILI – drug-induced liver injury; RCT – randomized clinical trial; SR – systematic review; ¹ – calcium folinate**, fluorouracil**, oxaliplatin**; ² – capecitabine**, oxaliplatin**; ³ – cyclophosphamide**, doxorubicin**, vincristine**, prednisolone**.			
Efficacy of morpholinium thiazotate in the treatment of DILI [304]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	–
1	Systemic antimicrobials (J)	Anti-tuberculosis drugs (1 NCT [Shovkun, 2013])	–
Notes: MP – medicinal product; DILI – drug-induced liver injury; CCT – non-randomized controlled clinical trial.			
Efficacy of morpholinium thiazotate in the prevention of DILI [303–305, 465]			
No.	Etiology of DILI (drug group)	MP (cause of DILI) for which a positive effect has been shown	–
1	Systemic antimicrobials (J)	Systemic antibacterial drugs (1 RCT [Grechkanov, 2012]); anti-tuberculosis drugs (1 RCT [Shovkun, 2025]; 1 RCT [Shovkun, 2013])	–
2	Antineoplastic drugs (L01)	Doxorubicin**, cyclophosphamide**, vincristine**, rituximab** (1 CCT [Koltsov, 2023])	–
3	Systemic antihistamines (R06)	Systemic antihistamines (1 CCT [Grechkanov, 2012])	–
4	Antithrombotic agents (B01)	Antiplatelet agents other than heparin (1 CCT [Grechkanov, 2012])	–
Notes: MP – medicinal product; DILI – drug-induced liver injury; CCT – non-randomized controlled clinical trial.			

Table 8. King's College Hospital criteria for DILI [182]

Paracetamol** induced ALF	Non-paracetamol** acute liver failure
Arterial pH < 7.3 or 3 criteria out of 3: – INR > 6.5; – serum creatinine > 300 μmol/L; – hepatic encephalopathy (Grades III or IV)	INR > 6.5 or 3 criteria out of 5: – age of less than 11 or greater than 40; – serum bilirubin > 300 μmol/L; – time from onset of jaundice to the development of coma > 7 days – drug toxicity, regardless of whether it was the cause of the acute liver failure

Prognostic models

1. Acute liver failure study group (ALFSG) prognostic model for predicting 21-day transplant-free survival (TFS) in patients with ALF [180]

Logit TFS = 2.67 – 0.95 (HE) + 1.56 (Etiology) – 1.25 (Vasopressor Use) – 0.70 (ln bilirubin) – 1.35 (ln INR),

where: hepatic encephalopathy (HE) stage 1–2 = 0, stage 3–4 = 1, etiology: 1 = known (paracetamol**/pregnancy/ischemia/HAV), 0 = other.

Logit TFS can be transformed into the predicted probability of TFS with the following formula:

Predicted TFS = 1/(1 + e(–1*Logit TFS)).

A prognosis of > 20 % probability of TFS is an indication for inclusion on the LT waitlist.

2. MELD (Model for End-Stage Liver Disease) prognostic model

$MELD = (0.957 \times \ln(\text{serum creatinine, mg/dL} \times 88.4^1) + 0.378 \times \ln(\text{serum bilirubin, mg/dL} \times 117.104^2) + 1.120 \times \ln(INR) + 0.643) \times 10$ (if creatinine is 4.0 mg/dL during hemodialysis at least twice in the last 7 days),

where: $\ln$ – natural logarithm; INR – international normalized ratio; 1 – the creatinine conversion factor from mg/dL to $\mu\text{mol/L}$; 2 – the bilirubin conversion factor from mg/dL to $\mu\text{mol/L}$.

Values < 1 mg/dL (< 88.4 $\mu\text{mol/L}$ creatinine and < 17.104 $\mu\text{mol/L}$ bilirubin)

are considered equal to 1.

Interpretation: For DILI, an unfavorable prognosis is associated with a MELD value of > 19 .

Liver Transplant Urgency (according to UNOS criteria)

Status 1: Acute liver failure in adults, acute or chronic failure in children (under 18 years) with an expected survival without liver transplantation of less than 7 days in the intensive care unit (ICU). Stage 2A: Chronic liver disease with an expected survival without liver transplantation of less than 7 days in the ICU.

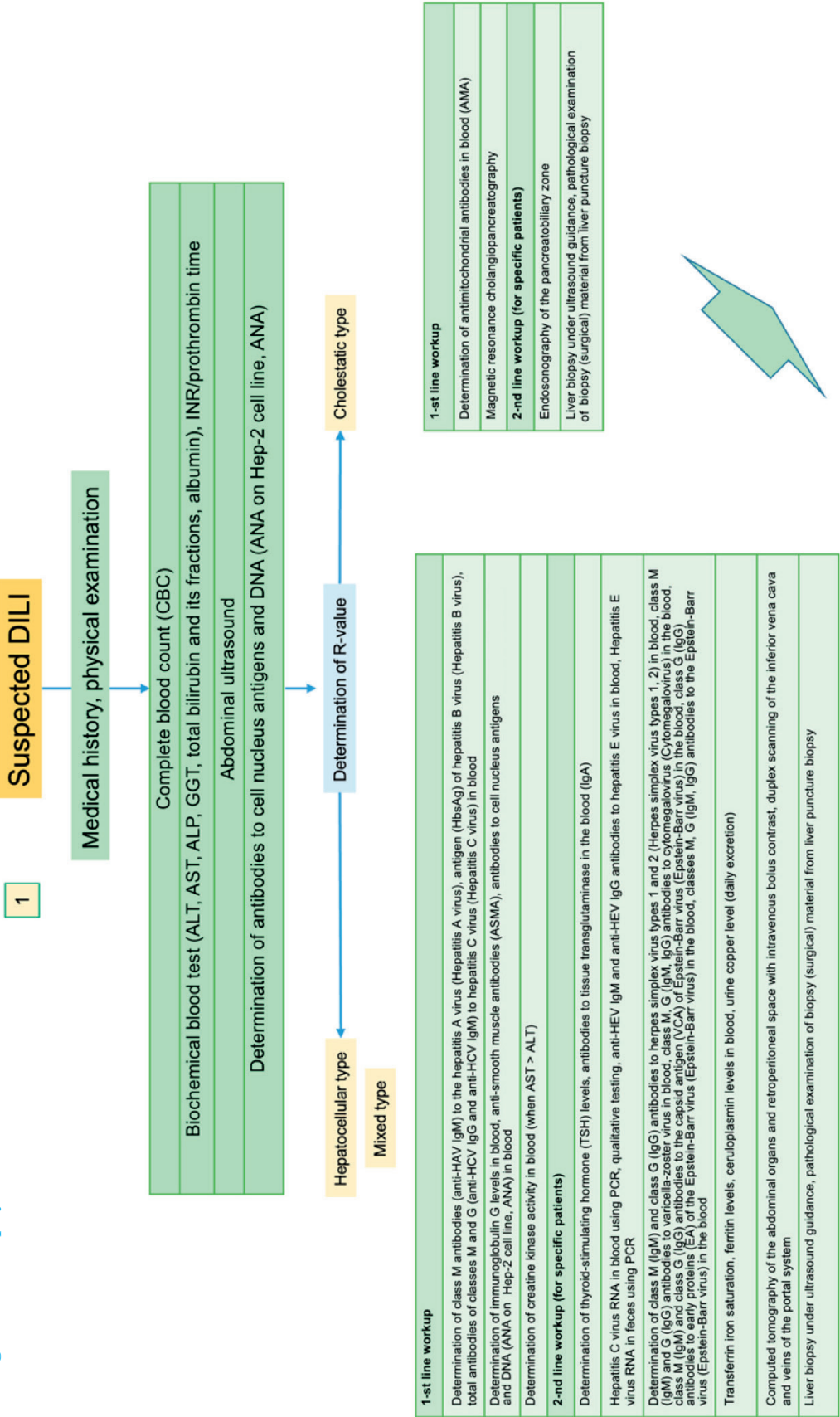
Stage 2B: ICU stay of at least 5 days due to acute liver failure.

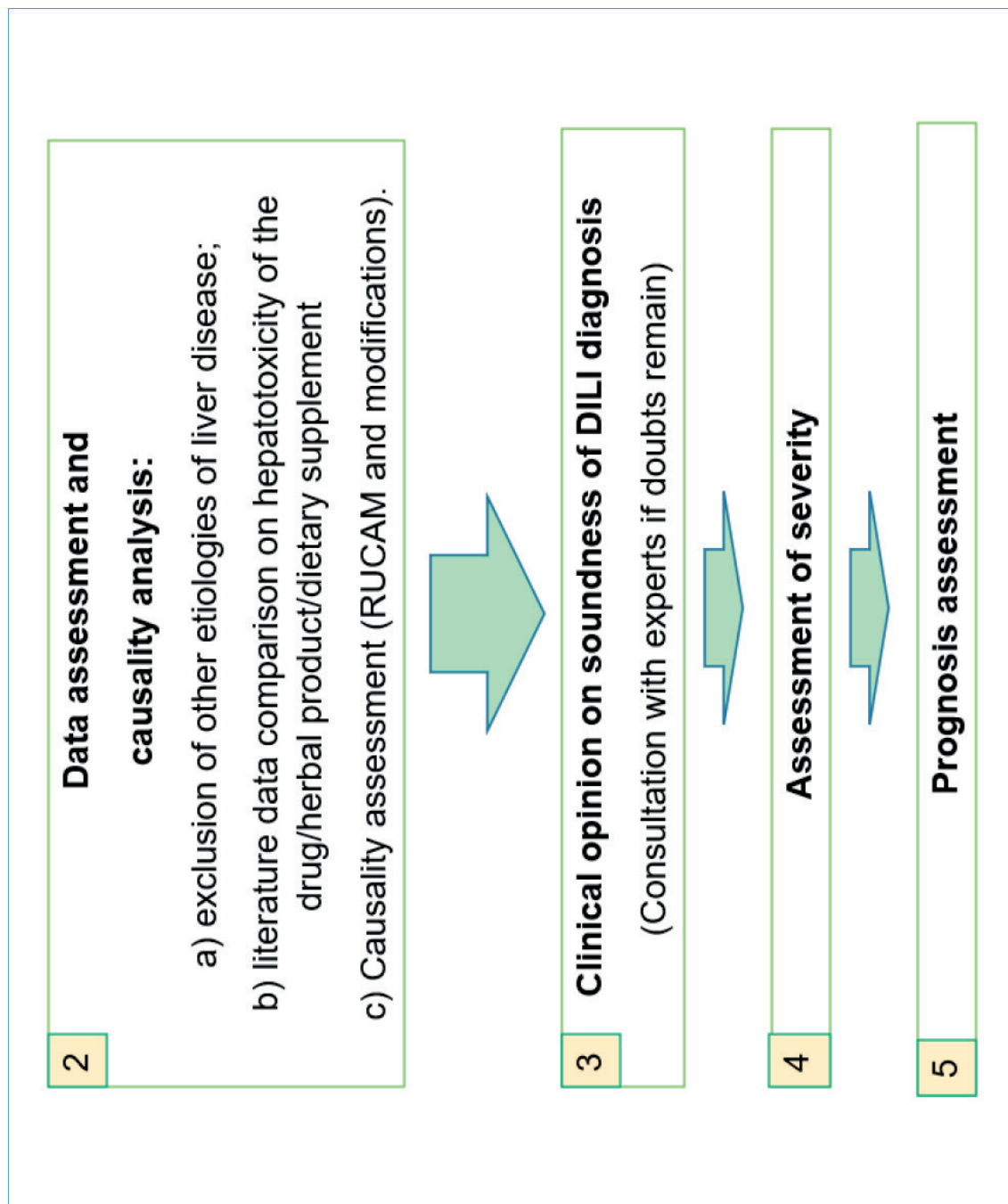
Stage 3: Requirement for permanent hospitalization.

Table 9. Determination of the urgency status of patients on the liver transplant waiting list (according to UNOS)

Status 1	Acute liver failure	Patients with acute liver failure, or patients with primary graft dysfunction or hepatic artery thrombosis that developed in the first weeks after transplantation, or children with decompensated cirrhosis requiring permanent stay in the intensive care unit
Status 2A	Decompensated liver disease and life expectancy less than 7 days	Child – Turcotte – Pugh (CTP) score ≥ 10 , intensive care unit admission, and life expectancy less than 7 days
Status 2B	Decompensated chronic liver disease	CTP score 7–10 in combination with refractory complications of portal hypertension syndrome or the presence of hepatocellular carcinoma with the following parameters: 1 lesion up to 5 cm or ≤ 3 foci up to 3 cm each in the absence of signs of metastasis
Status 3	Stable chronic liver disease	CTP score ≥ 7

Appendix B.
Algorithms of physicians' actions





Continuation of the Figure 1. Algorithm of actions in case of suspected DILI

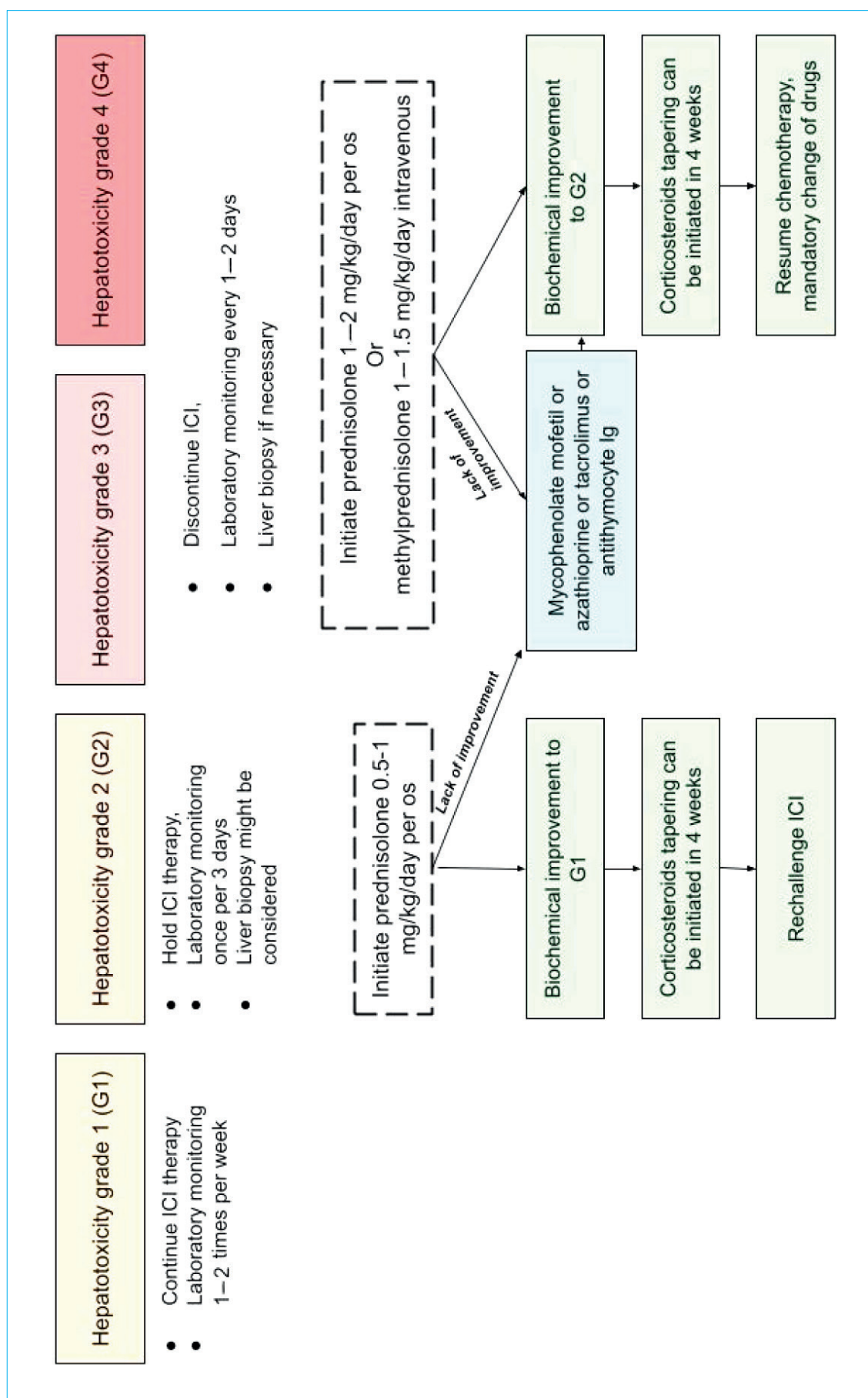


Figure 2. Approach to the treatment of hepatotoxicity associated with ICI (RUSSCO 2024 Practice Guidelines with amendments)

Appendix B

Information for the patient

If a patient needs or desires to take any medications, including herbal remedies and dietary supplements, they should consult a doctor. Self-administration of such medications and dietary supplements can be very dangerous. Independently reviewing the instructions for use of medications is often of no help to the patient, as these documents may contain incomplete information or be confusing to someone not trained in medicine.

It's also important to consult a doctor if you need to take multiple medications simultaneously, as this increases the risk of drug-induced liver injury. It's important to remember that taking large doses of paracetamol**, a commonly used antipyretic, can be potentially fatal due to acute liver failure.

Any symptoms that develop during or shortly after taking new medications or dietary supplements should be reported immediately. Particularly concerning are the following symptoms: yellowing of the sclera, abdominal pain/discomfort, nausea/vomiting, itching, light-colored stools and dark urine, fever, and severe weakness. Self-medication when symptoms appear is unacceptable and can be very dangerous.

Appendix D1–DN

Rating scales, questionnaires and other patient assessment instruments provided in clinical guidelines

Appendix D1

RUCAM scale for quantitative assessment of causality in cases of suspected DILI [147]

Title in Russian: –

Original title (if any):

CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Science/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Source:

1. *Danan G., Benichou C.* Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323–30. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6
2. *Benichou C., Danan G., Flahault A.* Causality assessment of adverse reactions to drugs – II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1331–6. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90102-7

Type (underline):

- rating
- index
- questionnaire
- other (specify)

Purpose: Used to quantify causality in cases of suspected DILI.

Contents (template): Considers clinical and biochemical data, assessment of the likelihood of other liver diseases, and a repeat drug challenge. It consists of two parts; the part corresponding to each laboratory pattern is filled out according to the *R* value.

A. Updated RUCAM for the hepatocellular injury

Items for hepatocellular injury	Score
1. Time to onset from the beginning of the drug/herb • 5–90 days (rechallenge: 1–15 days) • <5 or >90 days (rechallenge: >15 days) Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb • ≤15 days (except for slowly metabolized chemicals: >15 days)	+2 +1 +1
2. Course of ALT after cessation of the drug/herb Percentage difference between ALT peak and N • Decrease ≥ 50 % within 8 days • Decrease ≥ 50 % within 30 days • No information or continued drug use • Decrease ≥ 50 % after day 30 • Decrease < 50 % after day 30 or recurrent increase	+3 +2 0 0 –2
3. Risk factors • Alcohol use (current drinks/day: >2 for women, >3 for men) • Alcohol use (current drinks/day: ≤2 for women, ≤3 for men) • Age ≥ 55 years • Age < 55 years	+1 0 +1 0
4. Concomitant drug(s)/herb(s) • None or no information • Concomitant drug/herb with incompatible time to onset • Concomitant drug/herb with compatible or suggestive time to onset • Concomitant drug/herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset delete marking right side above • Concomitant drug/herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)	0 0 –1 –2 –3
Group II (5 causes) • Complications of underlying disease(s) such as sepsis, metastatic malignancy, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cholangitis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases • Infection suggested by PCR and titer change for – CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG) – EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG) – HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG) – VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG) Evaluation of Groups I and II • All causes-groups I and II – reasonably ruled out • The 7 causes of Group I ruled out • 6 or 5 causes of Group I ruled out • Less than 5 causes of Group I ruled out • Alternative cause highly probable	+2 +1 0 –2 –3
6. Previous hepatotoxicity of the drug/herb • Reaction labelled in the product characteristics • Reaction published but unlabeled • Reaction unknown	+2 +1 0
7. Response to unintentional reexposure • Doubling of ALT with the drug/herb alone, provided ALT below 5N before reexposure • Doubling of ALT with the drug(s)/herb(s) already given at the time of first reaction • Increase of ALT but less than N in the same conditions as for the first administration • Other situations	+3 +1 –2 0

B. Updated RUCAM for the cholestatic or mixed liver injury

Items for cholestatic or mixed liver injury	Score
1. Time to onset from the beginning of the drug/herb • 5–90 days (rechallenge: 1–90 days) • <5 or >90 days (rechallenge: > 90 days) Alternative: Time to onset from cessation of the drug/herb • (except for slowly metabolized chemicals: ≤30 days)	+2 +1 +1
2. Course of ALP after cessation of the drug/herb Percentage difference between ALP peak and N • Decrease ≥ 50 % within 180 days • Decrease < 50 % within 180 days • No information, persistence, increase, or continued drug/herb use	+2 +1 0
3. Risk factors • Alcohol use current drinks/day: >2 for women, >3 for men) • Alcohol use (current drinks/day: ≤2 for women, ≤3 for men) • Pregnancy • Age ≥ 55 years • Age < 55 years	+1 0 +1 +1 0
4. Concomitant use of drug(s)/herb(s) • None or no information • Concomitant drug/herb with incompatible time to onset • Concomitant drug/herb with compatible or suggestive time to onset • Concomitant drug/herb known as hepatotoxin and with compatible or suggestive time to onset • Concomitant drug/herb with evidence for its role in this case (positive rechallenge or validated test)	0 0 -1 -2 -3
5. Search for alternative causes Group I (7 causes) • HAV: Anti-HAV-IgM • HBV: HBsAg, anti-HBc-IgM, HBV-DNA • HCV: Anti-HCV, HCV-RNA • HEV: Anti-HEV-IgM, anti-HEV-IgG, HEV-RNA • Hepatobiliary sonography/colour Doppler sonography of liver vessels/endosonography/CT/MRC • Alcoholism (AST/ALT ≥ 2) • Acute recent hypotension history (particularly if underlying heart disease) Group II (5 causes) • Complications of underlying disease(s) such as sepsis, metastatic malignancy, autoimmune hepatitis, chronic hepatitis B or C, primary biliary cholangitis or sclerosing cholangitis, genetic liver diseases • Infection suggested by PCR and titer change for • CMV (anti-CMV-IgM, anti-CMV-IgG) • EBV (anti-EBV-IgM, anti-EBV-IgG) • HSV (anti-HSV-IgM, anti-HSV-IgG) • VZV (anti-VZV-IgM, anti-VZV-IgG) Evaluation of Group I and II • All causes – Groups I and II – reasonably ruled out • The 7 causes of Group I ruled out • 6 or 5 causes of Group I ruled out • Less than 5 causes of Group I ruled out • Alternative cause highly probable	+2 +1 0 -2 -3
6. Previous hepatotoxicity of the drug/herb • Reaction labelled in the product characteristics • Reaction published but unlabeled • Reaction unknown	+2 +1 0
7. Response to unintentional reexposure • Doubling of ALP with the drug/herb alone, provided ALP below 2N before reexposure • Doubling of ALP with the drugs(s)/herbs(s) already given at the time of first reaction • Increase of ALP but less than N in the same conditions as for the first administration • Other situations	+3 +1 -2 0

Key (interpretation):

- ≤0 points — DILI is excluded;
- 1–2 points — DILI is unlikely;
- 3–5 points — DILI is possible;
- 6–8 points — DILI is likely;
- ≥9 points — DILI is highly likely.

Appendix D2**National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 (November 2017) grades**

Title in Russian: Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (CTCAE), версия 5 (от ноября 2017 г.)

Original title (if any): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0, published November 2017.

Source: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf>

Type (underline):

- rating
- index
- questionnaire
- other (specify)

Purpose: to assess the severity of hepatotoxicity during anticancer therapy.

Content (template): criteria are based on the frequency of deviations from the upper limit of normal (ULN) or average baseline values of serum liver tests (ALT, AST, GGT, and ALP), as well as clinical and instrumental data.

Parameter	Grade			
	1	2	3	4
Alkaline phosphatase (ALP)	> ULN to 2.5 × ULN if baseline was normal; 2.0 to 2.5 × baseline if baseline was abnormal	>2.5 to 5.0 × ULN if baseline was normal; >2.5 to 5.0 × baseline if baseline was abnormal	>5.0 to 20 × ULN if baseline was normal; >5.0 to 20 × baseline if baseline was abnormal	>20 × ULN if baseline was normal; >20 × baseline if baseline was abnormal
Total bilirubin	> ULN to 1.5 × ULN if baseline was normal; >1 to 1.5 × baseline if baseline was abnormal	>1.5 to 3.0 × ULN if baseline was normal; >1.5 to 3.0 × baseline if baseline was abnormal	>3 to 10 × ULN if baseline was normal; >3 to 10 × baseline if baseline was abnormal	>10.0 × ULN if baseline was normal; >10.0 × baseline if baseline was abnormal
GGT	> ULN to 2.5 × ULN if baseline was normal; 2.0 to 2.5 × baseline if baseline was abnormal	>2.5 to 5.0 × ULN if baseline was normal; >2.5 to 5.0 × baseline if baseline was abnormal	>5.0 to 20 × ULN if baseline was normal; >5.0 to 20 × baseline if baseline was abnormal	>20.0 × ULN if baseline was normal; >20.0 × baseline if baseline was abnormal
Aspartate aminotransferase	> ULN to 3.0 × ULN if baseline was normal; 1.5 to 3.0 × baseline if baseline was abnormal	>3.0 to 5.0 × ULN if baseline was normal; >3.0 to 5.0 × baseline if baseline was abnormal	>5.0 to 20 × ULN if baseline was normal; >5.0 to 20 × baseline if baseline was abnormal	>20.0 × ULN if baseline was normal; >20.0 × baseline if baseline was abnormal
Alanine aminotransferase	> ULN to 3.0 × ULN if baseline was normal; 1.5 to 3.0 × baseline if baseline was abnormal	>3.0 to 5.0 × ULN if baseline was normal; >3.0 to 5.0 × baseline if baseline was abnormal	>5.0 to 20 × ULN if baseline was normal; >5.0 to 20 × baseline if baseline was abnormal	>20 × ULN if baseline was normal; >20 × baseline if baseline was abnormal

Table endings. Grade

Parameter	Grade			
	1	2	3	4
Hepatic failure	no	no	Asterixis (flapping tremor); mild encephalopathy; limiting self-care activities of daily living	Severe encephalopathy; coma
Portal vein flow	normal	Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow associated with esophageal varices / ascites	Life-threatening consequences; urgent intervention needed

Key (interpretation): the degree of hepatotoxicity is assigned based on the worst parameter.

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.
Contact information: drapkina@bk.ru;
101000, Moscow, Petroverginitskiy lane, 10, build. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University; Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University; Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.
Contact information: sergey.okovityi@pharminnotech.com;
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний.
Контактная информация: drapkina@bk.ru;
101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sergey.okovityi@pharminnotech.com;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).

Contact information: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Vasilisa R. Grechishnikova* — Postgraduate, Teaching Assistant of the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;

119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Olga V. Khlynova — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.

Contact information: olgakhlynova@mail.ru;

614000, Perm, Petropavlovskaya str., 26.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Oleg A. Gladkov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Evimed Medical Center; Chief Specialist in Chemotherapy in the Chelyabinsk Region.

Contact information: gladkovoa@gmail.com;

454048, Chelyabinsk, Blukhera str., 9V.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1367-2079>

Tatiana A. Deeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor in the Department of Biological Chemistry, Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).

Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;

119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far Eastern State Medical University.

Contact information: sa.alekseenko@gmail.com;

680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Гречишникова Василиса Романовна* — аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: korneeva_v_r@staff.sechenov.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;

119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Хлынова Ольга Витальевна — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: olgakhlynova@mail.ru;

614000, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>

Гладков Олег Александрович — доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского центра «Эвимед», главный внештатный специалист по химиотерапии Челябинской области.

Контактная информация: gladkovoa@gmail.com;

454048, г. Челябинск, ул. Блюхера, 9В.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1367-2079>

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;

119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

Алексеенко Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sa.alekseenko@gmail.com;

680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Vadim A. Akhmedov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University.
Contact information: v_akhmedov@mail.ru;
644043, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University.
Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Lyudmila G. Vologzhanina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy N 1, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.
Contact information: ludovica@mail.ru;
614000, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3105-4645>

Elena V. Golovanova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Russian University of Medicine.
Contact information: golovanovaev@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7554-5433>

Dmitry V. Glushenkov — Physician, Head of the Treatment and Diagnostic Department No. 3 with the functions of the Admissions Department of University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).
Contact information: Dr.glushenkov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

Anastasia I. Dolgushina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Ахмедов Вадим Адильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: v_akhmedov@mail.ru;
644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-8481>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке и инновационной деятельности, заведующая кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, руководитель Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Вологжанина Людмила Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ludovica@mail.ru;
614000, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3105-4645>

Голованова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профилактической медицины, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: golovanovaev@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7554-5433>

Глушенков Дмитрий Владимирович — врач-терапевт, заведующий лечебно-диагностическим отделением № 3 с функциями приемного отделения университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: Dr.glushenkov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Oxana A. Igumnova — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Faculty Therapy No. 1, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner.
Contact information: samsonchik88@mail.ru;
614000, Perm, Petropavlovskaya str., 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9870-7132>

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Irina V. Kozlova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.
Contact information: kozlova@inbox.ru;
410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Elina A. Kondrashina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Scientific, Clinical, and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology of the Medical Institute, Saint Petersburg State University.
Contact information: elalkon@rambler.ru;
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>

Leonid B. Lazebnik — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Therapy, Faculty of General Medicine, Russian University of Medicine
Contact information: ecgarticle@gmail.com;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Russian University of Medicine.
Contact information: igormae@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Natalia V. Marchenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Scientific, Clinical, and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Medical Institute, Saint Petersburg State University; Gastroenterologist, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov.
Contact information: Dr.marchenko@gmail.com;
199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Игумнова Оксана Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии № 1, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: samsonchik88@mail.ru;
614000, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9870-7132>

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kozlova@inbox.ru;
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Кондрашина Элина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: elalkon@rambler.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0142-0264>

Лазебник Леонид Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ecgarticle@gmail.com;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igormae@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; врач-гастроэнтеролог, ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com;
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6738-6417>

Maria Yu. Nadinskaia — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).
Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Aleksei V. Novik — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Oncologist, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov.
Contact information: anovik@list.ru; 197758, Saint Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya str., 68.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: ngma@bk.ru; 630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Ekaterina V. Pazenko — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Scientific, Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology of the Medical Institute, Saint Petersburg State University; Gastroenterologist, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: kaboi@rambler.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8932>

Irina Yu. Pirogova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
Contact information: irina_pirogova@inbox.ru; 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1278-3746>

Mariya K. Prashnova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Scientific, Clinical, and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: prashnova@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Veronika A. Prikhodko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University.
Contact information: vaprikhodko@rambler.ru; 197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Надинская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Новик Алексей Викторович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anovik@list.ru; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ngma@bk.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Пазенко Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kaboi@rambler.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8932>

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».
Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1278-3746>

Прашнова Мария Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prashnova@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>

Приходько Вероника Александровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vaprikhodko@rambler.ru; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>

Anna A. Saenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: anna-selyanina@mail.ru;

454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Саенко Анна Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru;

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

Larisa V. Tarasova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, I.N. Ulyanov Chuvash State University.

Contact information: Tlarisagast18@mail.ru;

428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Тарасова Лариса Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Tlarisagast18@mail.ru;

428015, г. Чебоксары, Московский просп., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1496-0689>

Tatiana A. Tikhonova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology, and Pulmonology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.

Contact information: jdpisma@mail.ru;

410012, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0981-1083>

Тихонова Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: jdpisma@mail.ru;

410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0981-1083>

Petr E. Tkachenko — Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology, and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University).

Contact information: evgeniytkach@mail.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6829-1241>

Ткаченко Петр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: evgeniytkach@mail.ru;

119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6829-1241>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;

620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;

620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Yulia V. Tsyganova — Cand. Sci. (Med.), Docent, I.N. Ulyanov Chuvash State University.

Contact information: aj_00001@mail.ru;

428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>

Цыганова Юлия Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aj_00001@mail.ru;

428015, г. Чебоксары, Московский просп., 15.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-9496>

Submitted: 03.12.2025 Accepted: 12.01.2026 Published: 26.02.2026
Поступила: 03.12.2025 Принята: 12.01.2026 Опубликована: 26.02.2026