

УДК 616.36-002.1-06:616.36-008.811.6

Алгоритм ведения пациента с острым холестатическим гепатитом

(Клиническое наблюдение)

Т.А. Деева, Е.Н. Герман, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

(Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, УКБ № 2, клиника протеевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко)

Algorithm of management of patients with acute cholestatic hepatitis (Clinical case presentation)

T.A. Deyeva, Ye.N. German, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

Цель публикации. На примере клинического наблюдения показать алгоритм ведения и обследования пациентов с холестатическим синдромом.

Особенности клинического наблюдения. Пациент самостоятельно длительное время бесконтрольно принимал различные настои и лекарственные травы (в том числе чай, привезенный из Китая; чистотел). На фоне этого через несколько недель появились жалобы на выраженную общую слабость, желтушность кожных покровов и склер, кожный зуд, нарушение (инверсия) сна. Зафиксировано многократное повышение уровня сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза. Диагностирован острый холестатический гепатит, развившийся на фоне приема травяных настоев и чистотела. В результате проведенной терапии (дезинтоксикационные препараты, урсодезоксихолевая кислота) и отмены всех возможных гепатотоксических средств у пациента постепенно регрессировали клинические симптомы заболевания и отмечена положительная динамика лабораторных показателей.

Заключение. В представленном случае в распознавании этиологии заболевания печени решающую роль сыграли тщательный сбор анамнеза и анализ всех возможных причин заболевания, что может быть ключевым пунктом в диагностическом поиске и дальнейшей тактике ведения больного.

Ключевые слова: холестаз, фитопрепараты, травы, биологически-активные добавки, гепатотоксичность, побочные действия.

The aim of publication. To show diagnostic and treatment algorithm for patients with cholestatic syndrome by the example of clinical case.

Features of clinical case. The patient self treated for a long time by various infusions and medicinal herbs (including the Chinese tea; celandine) with no medical control. On a background of such treatment within several weeks symptoms of severe general weakness, jaundice of skin and scleras, pruritus, disorders (inversion) of sleep have appeared. Multiple elevation of serum transaminase level and markers of cholestasis was revealed. The acute cholestatic hepatitis was diagnosed, that developed on a background of herbal infusions and celandine intake. As a result of the carried out therapy (desintoxication preparations, ursodeoxycholic acid) and cancellation of all possible hepatotoxic agents symptoms of disease gradually regressed and improvement of laboratory parameters was marked.

Conclusion. In the submitted case a main role in recognition of an etiology of liver disease have played by careful taking of past history and analysis of all possible causes of disease, that can be the key point in diagnostic search and choice of patient management tactics.

Key words: cholestasis, plant-based preparations, herbs, biologically active additives, hepatotoxic, side effects.

Деева Татьяна Андреевна – клинический ординатор кафедры протеевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация для переписки: tak.to@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Первое дошедшее до нас обстоятельное сочинение о лекарственных растениях, в котором приведено научное обоснование их применения, принадлежит крупнейшему мыслителю, врачу Древней Греции, одному из родоначальников современной научной медицины Гиппократу (460–377 гг. до н. э.). В нем он описал 236 лекарственных растений, которые применялись тогда в медицине. В древности лечение травами было единственным шансом больного на исцеление, а в настоящее время прогнозировать соотношение вред/польза затруднительно, поскольку отсутствуют данные о стандартах сбора частей растений, их хранения и применения.

Достоверные клинические исследования по безопасности и переносимости фитопрепаратов не проводились, следовательно, нет и таких понятий, как «рекомендуемая доза», «токсическая доза», «превышение дозы». Клинические испытания, направленные на изучение механизма действия фитопрепаратов и оценку их эффективности, трудно провести в основном из-за разнообразия состава (формул) и дозировок. Недаром знаменитый врач и философ эпохи Возрождения Парацельс говорил: «Все есть яд, и все есть лекарство. Одна только доза делает вещество или ядом, или лекарством». Тем не менее большинство пациентов считает натуральные лекарственные растения совершенно безвредными, а фитопрепараты – *лекарственными средствами* (ЛС), не имеющими побочных реакций. К сожалению, это не всегда соответствует действительности.

Эффективность и безопасность лекарственных растений активно исследуются фармакологами, и аспект токсичности широко применяемых растений хорошо известен [7]. Все нежелательные эффекты ЛС (в том числе фитопрепаратов, различных трав, травяных сборов и настоек) с патогенетической точки зрения можно разделить на следующие варианты [2–4, 12, 20]:

1. Гиперчувствительность:

- аллергия,
- псевдоаллергия,
- идиосинкразия;

2. Токсичность.

Токсические реакции реализуются через прямое повреждающее действие на клетки печени. При этом четко прослеживается зависимость от дозы поступившего в организм вещества, а также от времени его воздействия. Появление же *аллергической реакции* не зависит от дозы аллергена. В отличие от аллергии *псевдоаллергическая реакция* может развиваться уже при первом введении вещества. При этом не выявляются специфические сенситизирующие антитела и обнаруживается дозозависимость, хотя и не такая выраженная, как в случае токсического действия. *Идиосинкразия*, как правило, обусловлена врожденными дефектами биохимических или фермент-

ных систем организма, приводящими к резкому нарушению метаболизма определенных веществ, в том числе препаратов растительного происхождения. Патологическая реакция возникает при первой экспозиции, при этом также отмечается зависимость от дозы. [2, 20]. К настоящему времени известно свыше 50 наследственных обменных заболеваний, которые характеризуются чрезвычайно высокой чувствительностью к тем или иным препаратам [20].

Общепринятый взгляд на патогенез индуцированных лечебными средствами повреждений печени предполагает, что некоторые компоненты растения превращаются в гепатотоксины в процессе метаболизма, который главным образом осуществляется системой Р-450 печени – более 50 изоферментов, кодируемых отдельными генами [2, 4, 12, 20]; на них развивается индивидуальная реакция непереносимости – идиосинкразия. Возможно также нарушение целостности мембран митохондрий, что запускает реакции апоптоза [12, 20]. Медикаментозные гепатопатии возникают непредсказуемо вследствие индивидуальных особенностей фармакокинетики и не являются дозозависимыми [2, 4, 12, 20]. Сходным образом объясняются гепатотоксические реакции на гомеопатические препараты [5, 20].

С 1 января по 31 декабря 2009 г. в базу данных «Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора» поступило 6057 сообщений о *неблагоприятных побочных реакциях* (НПР) и неэффективности ЛС. По сравнению с 2008 г. число сообщений о НПР на территории РФ увеличилось почти в 5 раз [1]. Данных о частоте побочных реакций, связанных с применением фитосредств, трав и *биологически активных добавок* (БАД), не приводится. Зачастую пациент и врач не связывают возникшие побочные явления с принимаемыми травяными препаратами, и «лекарственный анамнез» остается в тени.

Например, в Российской Федерации зарегистрировано растительное сырье «Чистотела трава» (*Chelidonii herba*) – растение, которое наблюдавшийся нами пациент использовал в качестве профилактики онкологических заболеваний. Фармакологическая активность *чистотела большого* (ЧБ) изучена довольно полно [15]. Она обусловлена большей частью алкалоидами – хелидонином (основной из них), гомохелидонинном, протопином, сангвиритрином (сумма алкалоидов сангвинарина и хелеретрина). В аптечной сети доступны трава чистотела в коробках, пачках и фильтр-пакетах, несколько гомеопатических препаратов разной степени разведения для лечения преимущественно патологии гепатобилиарной системы, наружные средства парафармацевтики [7].

Повышенное внимание к ЧБ возникло после того, как J. Benninger и соавт. описали серию из

10 случаев хелидониевого острого гепатита, которые они наблюдали в период с 1997 по 1999 г. [13]. Выраженность гепатита была умеренной, результаты биопсии печени, проведенной у некоторых больных, напоямали таковые при медикаментозном повреждении паренхимы органа по типу холестаза. Пациенты обращались к врачу в связи с изменением цвета кожи и появлением зуда; имело место среднетяжелое течение заболевания с умеренным повышением активности печеночных ферментов в крови; полное выздоровление после отмены препарата наблюдалось через 2–6 мес. Показательно, что повторное употребление ЧБ одним из больных привело к рецидиву гепатита [18]. Это сообщение является первым детальным описанием гепатотоксичности травы чистотела, использовавшейся, как это ни парадоксально, в качестве гепатопротекторного средства.

Затем последовали другие описания случаев гепатита, вызванного употреблением ЧБ. Все они были диагностированы вследствие того, что у пациентов развивался холестатический синдром (желтуха, кожный зуд) [7].

Р. Bergner предположил следующий механизм установленного гепатотоксического влияния [14]. ЧБ оказывает двойное действие: является холеретиком и холекинетиком. Но его холекинетический эффект намного снижается при хранении и полностью исчезает через 6 мес, тогда как воздействие на секрецию остается неизменным. Поскольку большая часть препаратов изготавливается из сырья, хранившегося продолжительное время, то индуцирование секреции значительно преобладает над спазмолитическим эффектом. На фоне предполагаемой у пациентов идиосинкразии к активным веществам ЧБ развивается холестатический гепатит. В описанном Р. Bergner клиническом наблюдении гепатит рецидивировал после возобновления пациентом приема ЧБ [7, 13].

Причины возникновения побочных реакций, а также их количество во многом обусловлены не только непосредственным действием принимаемого средства, но и возрастом и полом больного, тяжестью его состояния и сопутствующими заболеваниями. Не стоит забывать и о генетической составляющей гиперчувствительности.

Нельзя игнорировать роль разнообразных биодобавок к пище, которые формально не являются лекарственными препаратами, однако рассматриваются в качестве средств для лечения широкого спектра заболеваний, в том числе печени. Опасность БАД в отношении повреждения печени и других органов обусловлена [3, 6]:

- многокомпонентным составом, не позволяющим вычленивать конкретную субстанцию, ответственную за развитие патологической реакции;
- отсутствием строгого контроля за нежелательными эффектами и их обязательной регистрацией.

Гепатотоксичность фитопрепаратов и травяных сборов может быть вызвана потенцированием неблагоприятного влияния на печень нескольких трав при их неудачном сочетании (одновременном приеме), а также быть следствием еще целого ряда дополнительных факторов. Например, воздействие одного и того же растительного ингредиента варьирует в зависимости от геоклиматических условий региона произрастания растения. При наличии в рецептуре фитопрепаратов слишком большого количества ингредиентов возникает непредсказуемость их суммарного эффекта, что отрицательно сказывается прежде всего в детской практике и у лиц с отягощенным аллергологическим анамнезом.

В настоящее время нет достоверных данных о неблагоприятной роли ряда фитопрепаратов, и механизм их действия только предстоит изучить. *Все неблагоприятные эффекты растительных препаратов можно классифицировать следующим образом:* растения с доказанной гепатотоксичностью; растения, гепатотоксичность которых оспаривается; растения, подозрительные на гепатотоксичность; растения, содержащие гепатоканцерогены (Горчаков В.Н., 2003). Не стоит забывать о том, что потенциально токсичными могут быть входящие в состав ингредиентов так называемые «примеси», т. е. химические соединения, которые попадают в растение при удобрении, обработке инсектицидами, загрязнении окружающей среды. Следует упомянуть и о таких неблагоприятных влияниях фитопрепаратов на организм, как развитие психической и физической зависимости. Несмотря на то, что исходя из действующего законодательства фитопрепараты и БАД не могут содержать ингредиенты с такими эффектами, к сожалению, нынешняя система контроля не всегда гарантирует защиту от таковых.

Еще отсутствует единая система стандартизации фитопрепаратов, нет контроля и клинических исследований по их применению, не до конца изучено воздействие на организм. Пациенту и врачу нужно помнить, что любые травяные сборы, настои, биодобавки и фитопрепараты, которые сейчас так широко используются населением, могут обладать токсическим действием, в том числе гепатотоксичностью. Поскольку лекарственные средства, а также действующие вещества в составе трав, фитопрепаратов и БАД относятся к ксенобиотикам, обезвреживание которых протекает в печени, их бесконтрольный прием может привести к поражению печени.

Представляемое клиническое наблюдение демонстрирует, с одной стороны, последствия бесконтрольного применения лекарственных сборов, а с другой, раскрывает тактику ведения больного с остро возникшим холестатическим синдромом.

Таблица 1

Основные и дополнительные лабораторные тесты для диагностики различных заболеваний печени [17]

Лабораторные тесты	Предполагаемый диагноз
<p>Определение anti-HCV в сыворотке крови</p> <p>Определение в сыворотке крови HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor</p> <p>Изменение уровня сывороточного железа и железосвязывающей способности сыворотки крови</p> <p>Сывороточный церулоплазмин</p> <p>Электрофорез белков сыворотки крови</p> <p>Электрофорез белков сыворотки крови</p> <p>Выявление HCV RNA в сыворотке крови</p> <p>Фенотипирование альфа1-антитрипсина</p> <p>Определение антител к гладкой мускулатуре, к печеночно-почечным микросомам, антиядерного фактора, AMA, ANA</p>	<p>Хронический гепатит С</p> <p>Хронический гепатит В</p> <p>Синдром перегрузки железом, гемохроматоз</p> <p>Болезнь Вильсона (если возраст пациента ≤ 40 лет)</p> <p>Поликлональное повышение предполагает АИГ</p> <p>Заметное снижение содержания α-глобулинов предполагает дефицит альфа1-антитрипсина</p> <p>Хронический гепатит С (HCV RNA +)</p> <p>Аллель ZZ свидетельствует о дефиците альфа1-антитрипсина</p> <p>Присутствие антител в сыворотке крови свидетельствует в пользу АИГ, ПБЦ</p>

Клиническое наблюдение

Пациент Д., 55 лет, госпитализирован в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова в сентябре 2010 г. в связи с жалобами на желтушность кожных покровов и склер, кожный зуд, усиливающийся преимущественно в ночное время, сонливость днем, бессонницу ночью (инверсия сна), общую слабость, утомляемость.

Установлено, что заболел остро в конце июня 2010 г., когда появились выраженная слабость, головные боли, было несколько эпизодов повышения температуры тела до субфебрильных цифр. Еще через неделю обратил внимание на желтушность кожных покровов и склер. Несмотря на это субъективно самочувствие улучшилось. Через несколько дней отметил потемнение мочи и обесцвечивание кала, присоединился кожный зуд, нарушился сон (возникла дневная сонливость и ночная бессонница). Самостоятельно сдал анализы крови, в показателях которых обращало внимание повышение уровня *аланиновой* (АлАТ) и *аспарагиновой* (АсАТ) *трансаминаз* (АлАТ в 24 раза и АсАТ в 13 раз), увеличение значений маркёров холестаза – *щелочной фосфатазы* (ЩФ) в 3 раза, *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) в 7 раз, общего билирубина в 7 раз (за счет обеих фракций). Обратился к врачу.

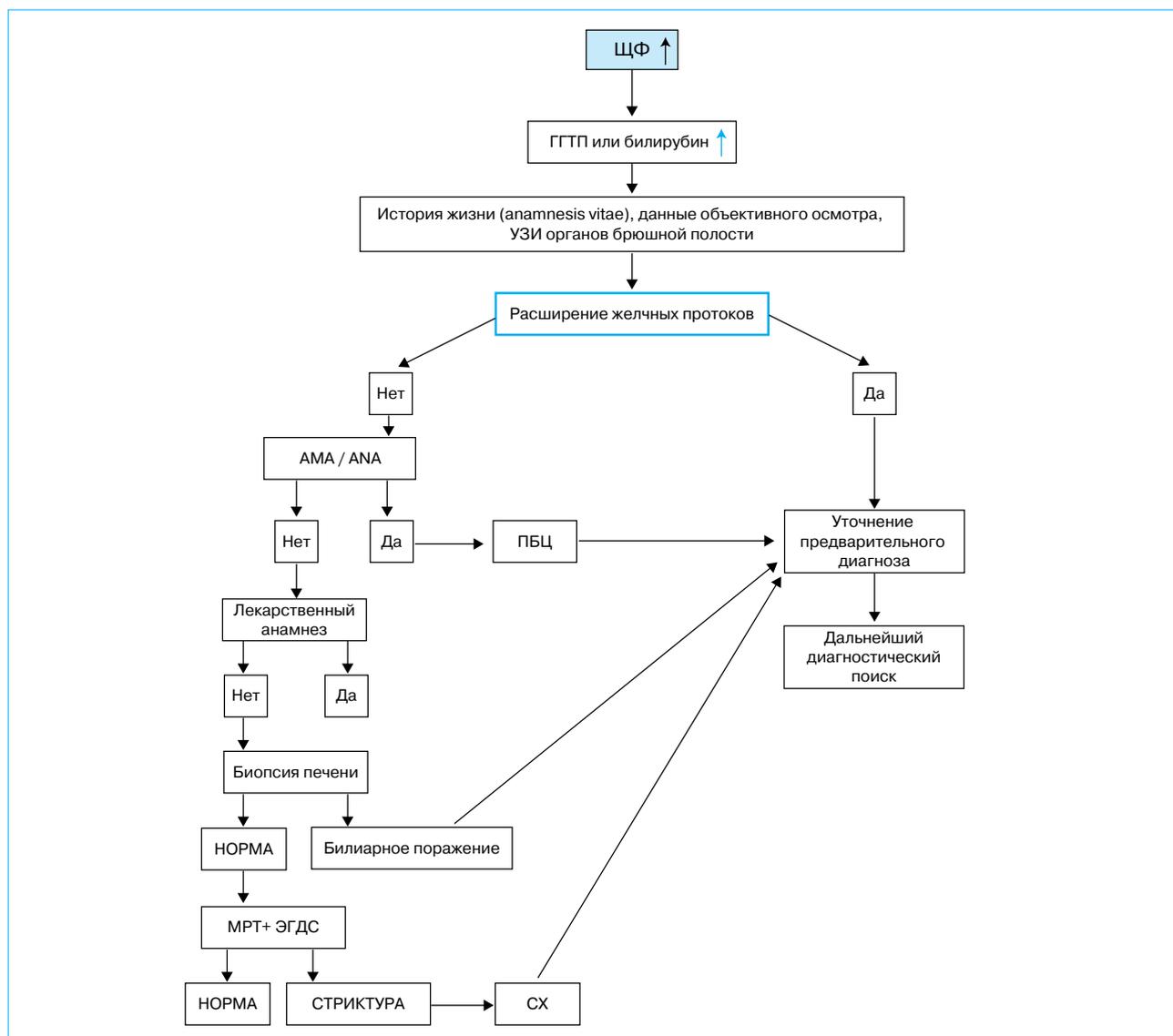
Первое предположение о механической желтухе было отвергнуто на основании результатов *ультразвукового исследования* (УЗИ) органов брюшной полости, при котором признаков билиарной гипертензии не найдено. Проведено исследование маркёров вирусов гепатита А, В, С, (табл. 1), все они были отрицательными: HBsAg –

отр., anti-HBs – положит., anti-HBcor (сумм.) – положит., anti-HBcor(IgM) – отр., anti-HAV(IgG) – отр., anti-HAV(IgM) – отр., anti-HCV – отр., в результате диагноз острого вирусного гепатита был отвергнут. Причина заболевания осталась непонятной, что послужило поводом для обращения и последующей госпитализации пациента в клинику им. В.Х. Василенко.

Из истории жизни известно, что пациент – священнослужитель. Со слов родственников практически ежедневно употреблял кагор по 50 мл натошак. В пересчете на количество этанола это составило 6,32 г. Расчет проводился следующим образом: в 100 мл кагора содержится 16 мл этанола, следовательно, в 50 мл его 8 мл. Умножив 8 на 0,79 (плотность этанола), получаем количество чистого этанола 6,32 г [9]. Данная доза является малоопасной [8], однако ежедневное употребление алкоголя, образ жизни, а также индивидуальная реакция организма, возможно, внесли свой вклад в развитие острого холестаза.

Аллергологический анамнез: ринит в период цветения растений (преимущественно весной).

При объективном обследовании обращали внимание желтушные, сухие, со следами расчесов кожные покровы. Видимые слизистые оболочки и склеры желтушны. Внепеченочных знаков (сосудистых звездочек, пальмарной эритемы) не выявлено. Рост 161 см, масса тела 58 кг. ИМТ 22,4 кг/м², что соответствует нормальным значениям. Со стороны систем дыхания и кровообращения без отклонений от нормы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 5 см выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии, имеет мягкоэластическую консистенцию, безболезненная.



Тактика ведения пациента при холестатических заболеваниях печени

ПБЦ – первичный билиарный цирроз, СХ – склерозирующий холангит, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия, AMA – антимитохондриальные аутоантитела, ANA – антиядерные аутоантитела

Селезенка не увеличена. Периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

С учетом полученных результатов на данном этапе обследования в клинической картине можно было выделить доминирующий синдром холестаза, который включал в себя желтушность и зуд кожных покровов, изменение цвета мочи и кала, а также характерные лабораторные маркеры (повышение уровня ЩФ, ГГТП, билирубина). Предварительный диагноз: острый холестатический гепатит неуточненной этиологии.

Как известно, холестаз может быть как внепеченочным, так и внутриспеченочным. При обструкции и (или) механическом повреждении внепеченочных желчных путей развивается механическая желтуха, следовательно, речь идет о внепеченоч-

ном холестазе. Подобная ситуация носит urgentный характер и требует немедленного разрешения. Поэтому механическая желтуха была исключена у пациента еще на догоспитальном этапе при помощи УЗИ органов брюшной полости на основании отсутствия признаков билиарной гипертензии.

После исключения механической желтухи дифференциальную диагностику следовало проводить с заболеваниями, которые могут привести к внутриспеченочному холестазу. Понятие «внутрипеченочный холестаз» предусматривает нарушение образования и секреции желчи (или ее компонентов) при отсутствии механической обструкции внепеченочных желчевыводящих путей [5]. Внутриспеченочный холестаз может быть одним из синдромов хронических заболеваний печени (первичный билиарный цирроз и циррозы другой

этиологии, гепатиты, метаболические расстройства и пр.) или самостоятельным процессом (лекарственный холестаза; холестаза, индуцированный приемом различных фитопрепаратов, трав и сборов; доброкачественный рецидивирующий семейный холестаза; холестаза беременных и т. д.) [11].

Для выявления причины внутрипеченочного холестаза мы пользовались алгоритмом, представленным на рисунке [16], из которого следует, что при обнаружении в крови повышенного уровня ЩФ, ГГТП и/или билирубина, после выяснения истории жизни, после объективного осмотра оцениваются показатели УЗИ органов брюшной

полости. В нашем случае повторное проведение УЗИ показало умеренную гепатомегалию преимущественно за счет правой доли и деформацию желчного пузыря с небольшим осадком в его просвете. Расширения вне- или внутрипеченочных протоков обнаружено не было. Таким образом, еще раз следует отметить отсутствие у пациента механического препятствия в желчевыводящей системе и подчеркнуть необходимость установления причины развившегося заболевания.

Следующий этап дифференциальной диагностики требует исследования *антимитохондриальных антител* (АМА) [16, 17] – иммунологи-

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований (клинические, биохимические, иммунологические показатели, а также электрофорез белков крови) у пациента Д.

Показатель	08.10.2010 г.	20.10	27.10	Норма
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,992	4,128	4,345	4,0–5,5
Гемоглобин, г/л	136,5	141,4	140,2	130–160
Гематокрит, %	39,20	40,07	41,29	40–48
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	247,7	223,9	220,7	180–320
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,49	7,76	7,26	4,0–8,8
Нейтрофилы, %	64,48	75,50	59,95	47–77
Лимфоциты, %	25,03	15,30	26,29	19–37
Моноциты, %	7,11	7,10	10,12	3–11
Эозинофилы, %	3,12	1,80	3,29	3,29
Базофилы, %	0,26	0,30	0,35	0,35
СОЭ, мм/ч	27	7	5	1–10
Цветовой показатель	1,02	1,02	0,96	0,85–1,05
АлАТ, ЕД/л	326	139	100	10–40
АсАТ, ЕД/л	145	87	58	10–40
ГГТП, ЕД/л	166	403	525	11–61
ЩФ, ЕД/л	128	254	209	32–92
Общий белок, г/дл	5,9	6,4	6,3	6–8
Альбумин, г/дл	2,9	3,5	3,0	3,5–5,0
Общий билирубин, мг/дл	6,7	2,8	1,7	0,2–1,0
Прямой билирубин, мг/дл	2,9	1,4	0,9	0–0,3
Холинэстераза, ед/л	5801	6995	7011	4200–11200
Глюкоза, мг/дл	67	79	80	70–110
Натрий, ммоль/л	140,4	140,6	139,3	10–20
Калий, ммоль/л	4,60	4,63	4,89	2,5–7,0
Имуноглобулин А, мг/дл	210	–	–	50–300
Имуноглобулин М, мг/дл	260	–	–	40–200
Имуноглобулин G, мг/дл	1550	–	–	600–2000
Альбумин, %:	58,4	–	–	57,7–68,0
альфа-1	3,8	–	–	1,8–3,8
альфа-2	10,9	–	–	4,0–13,1
бета	15,8	–	–	8,9–13,6
гамма	11,5	–	–	11,0–18,0

ческого маркёра *первичного билиарного цирроза* (ПБЦ), который служит наиболее частой причиной развития внутрипеченочного холестаза.

В зависимости от полученных результатов всех пациентов с внутрипеченочным холестазом делят на две большие группы: АМА-позитивные и АМА-негативные. У наблюдавшегося нами пациента АМА в сыворотке крови не обнаружены (см. табл. 1), более того такие факторы, как мужской пол, отсутствие истории хронического диффузного заболевания печени, характерных внешних признаков делают диагноз ПБЦ маловероятным.

Дальнейшее обследование включало тщательный анализ количества принимаемого алкоголя, лекарств и всех других потенциально гепатотоксичных ксенобиотиков. На этом этапе подробно изучался лекарственный анамнез, который мог бы объяснить клинические и лабораторные отклонения. Как было установлено, в течение последних 6 мес пациент не принимал никаких лекарственных препаратов. Однако повторные беседы с ним и его родственниками позволили выяснить, что обследуемый длительное время бесконтрольно в качестве общеукрепляющих средств пользовался различными настоями, настойками и отварами лекарственных трав. Как оказалось, перед ухудшением самочувствия в конце июня 2010 г. он принимал чистотеловый квас (чистотел на 350 мл перекиси водорода), а через 7 дней начал ежедневно употреблять чайную смесь, привезенную из Китая. В этом аспекте следует еще раз обратить внимание на отягощенный аллергологический анамнез (поллиноз в весенний период).

Пациенту были выполнены лабораторные исследования. В общем анализе крови отклонений от нормы не установлено за исключением незначительного увеличения СОЭ (табл. 2). В общем анализе мочи обнаружены следы желчных пигментов, уробилин и кристаллы билирубина. Общий анализ кала — без патологических изменений. Реакция на стеркобилин положительная, что также свидетельствует об отсутствии механического препятствия оттоку желчи. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение активности АлАТ до 326 ЕД/л (в 8 раз) и АсАТ до 145 ЕД/л (в 3,5 раза). Кроме того, выявлено повышение уровня общего билирубина (за счет обеих фракций), ЩФ, ГГТП. Таким образом, результаты исследования биохимических тестов подтверждают холестатический синдром.

На этом этапе обследования вполне можно предположить, что внутрипеченочный холестаз развился в результате сочетанного приема фитопрепаратов, чайной смеси, привезенной из Китая, и, возможно, алкоголя. Как отмечалось, Д. длительно употреблял кагор в небольших дозах (в перерасчете на чистый этиловый спирт около 6,32 г в сутки). Однако ежедневный прием даже

таких малых доз алкоголя, а также индивидуальная реакция организма могли способствовать развитию повреждения печени [8].

Несмотря на сказанное, все другие причины поражения печени — *аутоиммунный гепатит* (АИГ), нарушение обмена железа и меди, дефицит альфа1-антитрипсина и т. д. должны быть исключены с использованием соответствующих скрининговых тестов — электрофореза белков сыворотки крови, определения иммуноглобулинов классов А, М, G, сывороточного железа и железосвязывающей способности сыворотки крови, исследования аутоантител [17, 19, 20]. Результаты обследования, представленные в табл. 1 и 2, свидетельствуют об отсутствии у пациента перечисленных выше заболеваний.

Учитывая данные анамнеза, объективного осмотра и обследования, был установлен следующий клинический диагноз. Основное заболевание: острый холестатический гепатит, индуцированный приемом китайских трав и чистотела. Осложнения основного заболевания: печеночная недостаточность (печеночная энцефалопатия I стадии), желтуха. Сопутствующие заболевания: деформация желчного пузыря, билиарный сладж.

В зависимости от степени повышения активности АлАТ и ЩФ выделяют три типа лекарственных поражений печени — гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный [10, 16] (табл. 3). Справедливо отнести эту классификацию и к другим потенциально гепатотоксичным ксенобиотикам.

У пациента на момент госпитализации уровень как АлАТ, так и ЩФ превышал норму более чем в 2 раза, а отношение АлАТ/ЩФ составляло 2,5, что указывает на наличие гепатоцеллюлярного компонента. За период нахождения в клинике эти лабораторные показатели исследовались трижды. Повторное определение АлАТ и ЩФ через 10 и 20 дней показало изменение соотношения этих показателей: уровень АлАТ составил соответственно 139 и 100 ЕД/л, а ЩФ — 254 и 209 ЕД/л, соотношение АлАТ/ЩФ — 0,5 и 0,4. Это дало нам основание выделить преимущественно холестатический тип повреждения печени и сформулировать окончательный диагноз следующим образом. Основное заболевание: острый холестатический гепатит, индуцированный приемом китайских трав и чистотела. Осложнения основного заболевания: печеночная недостаточность (печеночная энцефалопатия I стадии), желтуха. Сопутствующие заболевания: деформация желчного пузыря. билиарный сладж.

Таблица 3

Типы лекарственных поражений печени

Тип поражения	АлАТ	ЩФ	АлАТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	>2	Норма	>5
Холестатический	Норма	>2	<2
Смешанный	>2	>2	2–5

Лечение предусматривало отмену всех возможных этиологических факторов заболевания — настоев и отваров различных трав, китайского чая, чистотела, полное исключение из пищевого рациона алкоголя. Было рекомендовано обильное питье (не менее 2000 мл в день). Учитывая клинические признаки печеночной энцефалопатии, назначен препарат L-орнитин-L-аспартат, для уменьшения холестаза — урсодезоксихолевая кислота в суточной дозе 1000 мг.

На фоне предложенных мер у пациента в течение 60 дней постепенно разрешилась вся клиническая симптоматика (улучшилось общее самочувствие, нормализовался сон, практически перестал беспокоить кожный зуд, исчезла желтуха), пришли к норме лабораторные показатели.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение ярко иллюстрирует последствия бесконтрольного применения лекарственных трав, БАД, травяных сборов и отражает алгоритм ведения больных с остро возникшим холестатическим синдромом.

В настоящее время развитие при приеме фитопрепаратов тяжелых побочных реакций, в том числе гепатотоксических, уже не редкость. Причина, вероятно, в том, что печень — это основной орган, в котором происходит обезвреживание различных чужеродных веществ (ксенобиотиков). Как отмечалось выше, токсические влияния последних могут быть прямыми, т. е. вызывающими непосредственное повреждение

гепатоцитов, и опосредованными — вследствие идиосинкразии. В развитии тяжелых поражений печени, очевидно, играют роль дополнительные факторы — неправильное применение препаратов растительного происхождения (например, передозировка) либо несбалансированная рецептура продуктов. В настоящее время неблагоприятное воздействие ряда трав на печень еще находится на стадии изучения, а исследователи пока не пришли по этому вопросу к единому мнению.

Что касается населения, то несмотря на большой арсенал лекарственных средств, многие отдают предпочтение препаратам на основе трав, считая их безобидными. Однако это не так, о чем свидетельствуют описанное клиническое наблюдение и многочисленные данные литературы. Эффективность и безопасность лекарственных растений активно исследуются фармакологами, токсичность одних уже хорошо известна, других — продолжает изучаться.

В первую очередь, при приеме любых фитопрепаратов и трав пациент вместе с лечащим врачом должен оценить показатель «вред—польза», т. е. насколько риск развития нежелательных явлений превышает ожидаемый положительный результат.

Прошло немало времени с тех пор, когда был остро поставлен вопрос о безопасности лекарств, организованы национальные центры по контролю за побочными эффектами. Вместе с тем эта проблема до сих пор продолжает оставаться в центре внимания медицинской общественности и требует дальнейшего развития и решения.

Список литературы

1. Безопасность лекарств и фармаконадзор / Под ред. А.В. Астаховой. — 2011. — № 1. — С. 30, 51–54.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина: Руководство для врачей. — 2-е изд. — М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. — С. 217–223.
3. Буеверов А.О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксичных препаратов // Лечащий врач. — 2009. — № 2. — С. 40–42.
4. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 13–14. — С. 26–30, 32.
5. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени как причина внутрипеченочного холестаза // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 6. — С. 2–6.
6. Буеверов А.О. Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2008. — Т. 10, № 1. — С. 43–46.
7. Василенко В.В., Тимофеев С.Е., Фролова Н.И. Фитогепатопатии. Наблюдение и обзор литературы // Газета «Новости медицины и фармации». — 2010. — № 9 (325). — С. 4–12.
8. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2001. — № 4. — С. 8–14.
9. <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/narcology/11115/>
10. Питер Р. Мак Нелли. Секреты гастроэнтерологии. — М.: Изд-во БИНОМ; СПб: Невский диалект, 1999. — С. 1021–1022.
11. Широкова Е.Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 23–37 (<http://www.consilium-medicum.com>).
12. Шульпекова Ю.О. Лекарственное поражение печени // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 7. — С. 37–44.
13. Beminger J., Schneider H.T. et al. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*) // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 117, N 5. — P. 1234–1237.
14. Bergner P. Chelidonium: Hepatotoxicity associated with herbal tablets // Medical Herbalism. 10–31–96; Vol. 8. — P. 3–13.
15. Colombo M.L., Bosisio E. Pharmacological activities of *Chelidonium manjus* L. (Papaveraceae) // Pharmacological Research. — 1996. — Vol. 33, N 2. — P. 127–134.
16. J. Hepatol. — 2009. — N 51. — P. 237–267 (EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic Liver Diseases).
17. Pratt D., Kaplan M. Evaluation of Abnormal Liver Enzyme Results in Asymptomatic Patients // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1266–1271.
18. Stickel F., Poschl G. et al. Acute hepatitis induced by greater celandine (*Chelidonium majus*) // Scand. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38, N 5. — P. 565–568.
19. Victor J. Navarro M.D., John R. Senior M.D. Drug-related hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354, N 7. — P. 731–739.
20. William M., Lee M.D. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, N5. — P. 474–485.