

# Лекарственное поражение печени иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения.

## Клиническое наблюдение

Е.В. Резник<sup>✉1,2</sup>, Д.В. Юдин<sup>1</sup>, Ю.Ю. Гудилова<sup>3</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, С.Е. Карманова<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Международный медицинский центр ОН КЛИНИК, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Как показывает практика, существует немало биологически активных добавок и средств народной медицины, которые вызывают лекарственное поражение печени. Представлен случай лекарственного поражения печени иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения Иммуностимулирующий сбор трав, в состав которого входили зверобой, девясил, копеечник, эхинацея, солодка, шиповник. Пациентка 39 лет обратилась в поликлинику с жалобами на пожелтение кожных покровов, склер, тяжесть в эпигастрии после приема пищи, осветление окраски кала, темный цвет мочи, кислый привкус во рту, вздутие живота, кожный зуд, снижение аппетита, выраженную общую слабость, сонливость через 10 дней после начала приема иммуностимулятора растительного происхождения. Диагноз «лекарственное поражение печени» поставлен с учетом анамнеза и лабораторных показателей, так как у пациентки отсутствовали маркеры вирусных гепатитов, отмечалось повышение в биохимическом анализе крови аланинаминотрансферазы до 2800 ед/л (норма до 32 Ед/л), аспартатаминотрансферазы до 1776 Ед/л (норма до 31 Ед/л), билирубина общего до 577 Ед/л (норма до 21 Ед/л), билирубина прямого до 116 Ед/л (норма до 4,3 Ед/л), щелочной фосфатазы до 112 Ед/л (норма до 98 Ед/л). На фоне отмены иммуностимулятора, проведения инфузионной дезинтоксикационной терапии, назначения гепатопротектора, приема сорбентов, диетотерапии с использованием специализированного питания клинико-лабораторные проявления лекарственного острого гепатита полностью исчезли. Это подтверждает ведущую роль фитосбора с иммуностимулирующим действием, который принимала пациентка, в токсическом действии на печень.

**Ключевые слова:** лекарственное поражение печени, лекарственный гепатит, острый гепатит

**Для цитирования:** Резник Е.В., Юдин Д.В., Гудилова Ю.Ю., Байкова И.Е., Карманова С.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени иммуномодулирующим препаратом растительного происхождения. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 932–935. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200975

CASE REPORT

## A medicinal liver injury with an immunomodulatory drug of natural origin. Case report

Elena V. Reznik<sup>✉1,2</sup>, Denis V. Yudin<sup>1</sup>, Yulia Yu. Gudilova<sup>3</sup>, Irina E. Baikova<sup>1</sup>, Sofya E. Karmanova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>International Medical Center ON CLINIC, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia

### Abstract

As practice shows, there are many alternative drugs that cause drug damage to the liver. A case of medicinal damage to the liver with an immunomodulatory herbal preparation Immunostimulating collection, which included St. John's wort, Elecampane, Kopeichnik, Echinacea, Licorice, Rosehip, is presented. A 39-year-old patient came to the clinic with complaints of yellowing of the skin, whites of the eyes, heaviness

### Информация об авторах / Information about the authors

✉**Резник Елена Владимировна** – д-р мед. наук, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова». Тел.: +7(916)380-39-23; e-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

**Юдин Денис Васильевич** – студент лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-3963-1999

**Гудилова Юлия Юрьевна** – врач-гастроэнтеролог Международного медицинского центра ОН КЛИНИК. ORCID: 0000-0002-6197-6520

**Байкова Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-гастроэнтеролог

**Карманова Софья Евгеньевна** – студентка педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6988-7373

**Никитин Игорь Геннадиевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», дир. ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. ORCID: 0000-0003-1699-0881

✉**Elena V. Reznik.** E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

**Denis V. Yudin.** ORCID: 0000-0002-3963-1999

**Yulia Yu. Gudilova.** ORCID: 0000-0002-6197-6520

**Irina E. Baikova**

**Sofya E. Karmanova.** ORCID: 0000-0001-6988-7373

**Igor G. Nikitin.** ORCID: 0000-0003-1699-0881

in the epigastrium after eating, lightening of feces, dark urine, sour taste in the mouth, bloating, pruritus, decreased appetite, pronounced general weakness, drowsiness 10 days after you start taking herbal immunostimulant. The diagnosis of drug damage to the liver was made taking into account the history and laboratory parameters, since the patient had negative markers of viral hepatitis and increasing of biochemical blood tests: alanine transferase up to 2800 U/l (norm up to 32 U/L), aspartate transferase up to 1776 U/l (norm up to 31 U/l), total bilirubin up to 577 U/l (norm up to 21 U/l), direct bilirubin up to 116 U/l (norm up to 4.3 U/l), alkaline phosphatase up to 112 U/l (norm up to 98 U/l). After the withdrawal of the immunomodulator and the appointment of therapy, including diet, enzyme replacement therapy, drugs clinical and laboratory manifestations of liver drug damage completely disappeared. This confirms the leading role of the immunoactive drug, which the patient took in the toxic effect on the liver.

**Keywords:** drug-induced liver injury, drug hepatitis, acute hepatitis

**For citation:** Reznik EV, Yudin DV, Gudilova YuYu, Baykova IE, Karmanova SE, Nikitin IG. A medicinal liver injury with an immunomodulatory drug of natural origin. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (8): 932–935. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200975

## Определение

Лекарственное поражение печени относится к повреждению печени, вызванному всеми типами отпускаемых по рецепту или без рецепта лекарств, включая небольшие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты, диетические добавки и биологические добавки к пище, развившемуся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [1, 2].

В Российской Федерации на острые лекарственные поражения печени приходится 2,7% от числа госпитализированных больных с различными поражениями печени [3]. Наиболее часто причиной лекарственных поражений печени является прием парацетамола (табл. 1) [4].

## Классификация лекарственных поражений печени, критерии диагностики

Лекарственное поражение печени подразделяют на дозозависимые и предсказуемые (собственно гепатотоксические), дозозависимые и непредсказуемые (идиосинкратические). Советом по международным организациям медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) определены термины для описания нежелательных реакций на лекарственное средство (ЛС): предпочтительным служит термин «лекарственное поражение печени». Существует классификация на типы поражения печени: гепатоцеллюлярный тип, холестатический тип, смешанный тип. Зачастую лекарственные поражения печени сопровождаются желтухой. Для пациентов с желтухой рекомендуется определение показателя R – отношение активности аланинаминотрансферазы – АЛТ (кратность к верхнему пределу нормы – ВПН) к щелочной фосфатазе – ЩФ (кратность к ВПН), в том числе его повторная оценка в процессе наблюдения за больным:  $R = \frac{\text{АЛТ (кратность ВПН)}}{\text{ЩФ (кратность ВПН)}}$ ; табл. 2.

Нежелательные лекарственные реакции вне зависимости от характера поражения принято разделять на четыре типа – А, В, С и D [7].

Тип А – частые предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС (например, высокие дозы парацетамола) или в результате межлекарственных взаимодействий; могут наблюдаться у любого человека.

Тип В – нечастые непредсказуемые дозозависимые реакции, возникающие только у чувствительных людей (идиосинкразия и другие реакции).

Тип С – реакции, связанные с длительной терапией (такие эффекты, как толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция).

Тип D – отсроченные эффекты ЛС.

CIOMS рекомендует применять термин «острое поражение печени» при длительности заболевания менее 3 мес, «хроническое» – при длительности заболевания более 3–6 мес. Это объясняется тем, что фиброз печени формиру-

**Таблица 1. Препараты, наиболее часто вызывающие лекарственное поражение печени с летальным исходом (адаптировано [5])**

**Table 1. Drugs that most commonly cause fatal liver injury (adapted [5])**

Группы препаратов, препараты	N (%)
Парацетамол (ацетаминофен)	305 (16,9)
Антиретровирусные	303 (16,8)
Противоопухолевые:	223 (12,3)
флутамид	59 (3,3)
циклофосфамид	56 (3,1)
метотрексат	55 (3,0)
цитарабин	53 (2,9)
Противосудорожные (вальпроат, фенитоин)	187 (10,3)
Троглитазон	211 (11,7)
Антибиотики:	
тровафлоксацин	57 (3,2)
триметроприм	52 (2,9)
Противотуберкулезные (изониазид)	57 (3,2)
Нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак)	57 (3,2)
Анестетики (галотан)	56 (3,1)
Опиоиды (оксикодон)	56 (3,1)

**Таблица 2. Типы лекарственного поражения печени (адаптировано [6])**

**Table 2. Types of drug damage to the liver (adapted [6])**

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	>2×ВПН	<ВПН	≥5
Холестатический	<ВПН	>2×ВПН	≤2
Смешанный	>2×ВПН	>2×ВПН	2–5

ется через 3 мес от начала гепатоцеллюлярного типа лекарственного поражения печени [8], через 6 мес после начала холестатического типа лекарственного поражения печени. Термин «хроническое лекарственное поражение печени» необязательно означает прогрессирующее поражение органа. Также существует классификация по степени тяжести (табл. 3).

**Таблица 3. Классификация лекарственного поражения печени по степени тяжести (адаптировано [9])****Table 3. Classification of drug damage to the liver by severity (adapted [9])**

Категория	Степени тяжести	Определение
1	Легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина <2 ВПН
2	Умеренная	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина $\geq 2$ ВПН, клинические симптомы*
3	Тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина $\geq 2$ ВПН и одно из нижеследующего: МНО $\geq 1,5$ ; асцит или энцефалопатия; недостаточность второго органа после печени вследствие лекарственного поражения печени
4	Фатальная или требующая трансплантации	Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива

*Примечание.* МНО – международное нормализованное отношение; \*клинические симптомы: слабость, тошнота, рвота, боль в правой подреберной области, зуд, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела.

### Патогенез лекарственного поражения печени

Патогенез лекарственного поражения печени остается неясным, но более вероятно, что нозология развивается из-за комплекса взаимодействующих факторов: доза, продолжительность приема, метаболизм ЛС, и особенностей организма (возраст, пол, генетические особенности, расовая принадлежность) [6]. Идиосинкратическое повреждение печени можно глобально разделить на поражение с иммунологическим механизмом и на повреждение с метаболическим механизмом. Реакции гиперчувствительности часто сопровождаются сыпью, лихорадкой, гранулемами и эозинофилией. На эти случаи приходится от 23 до 37% всех идиосинкратических лекарственных поражений печени. Учитывая в анамнезе появление эозинофилии до 35%, а также выраженного кожного зуда, можно предположить развитие гепатотоксичности по гиперчувствительному типу [10, 11].

### Клинический случай

Пациентка 38 лет обратилась в поликлинику с жалобами на желтушность кожных покровов, склер, тяжесть в области эпигастрия после приема пищи, осветление окраски кала, потемнение цвета мочи, кислый привкус во рту, вздутие живота, кожный зуд, снижение аппетита, выраженную общую слабость, сонливость. Ранее диагностированную патологию печени и желчевыводящих путей отрицала. За полгода до настоящего обращения после приема в течение месяца иммуностимулирующего сбора трав, в состав которого входили зверобой, девясил, копеечник, эхинацея, солодка, шиповник, отмечалось появление резких болей в подложечной области. При самостоятельном обследовании исключены вирусные гепатиты, в клиническом анализе крови выявлена эозинофилия до 35% (норма 1–5%), в связи с чем исключены паразитарные инвазии. После отмены сбора самочувствие и лабораторные показатели в течение недели стабилизировались. Однако пациентка решила возобновить прием того же препарата через полгода после его отмены, что привело к появлению выраженного кожного зуда, потемнению мочи, другой вышеуказанной симптоматике и резкому ухудшению самочувствия в течение 10 дней.

В биохимическом анализе крови отмечалось увеличение АЛТ до 2800 Ед/л (норма до 32 Ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 1776 Ед/л (норма до 31 Ед/л), билирубина общего до 577 Ед/л (норма до 21 Ед/л), билирубина прямого до 116 Ед/л (норма до 4,3 Ед/л), ЩФ до 112 Ед/л (норма до 98 Ед/л).

Маркеры вирусных гепатитов HBsAg, anti-HCV-total, anti-HAV-иммуноглобулин М, anti-HAV-total не выявлены.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены эхопризнаки диффузных изменений печени, деформация желчного пузыря.

На основании клинических и лабораторно-инструментальных данных диагностировано лекарственное поражение печени средней тяжести, гепатоцеллюлярный тип (R=61).

В связи с категорическим отказом пациентки от госпитализации амбулаторно рекомендован отказ от приема лекарственного сбора, назначены диета №5 по Певзнеру, инфузионная дезинтоксикационная терапия раствором глюкозы 5% 400 мл и раствором NaCl 0,9% 400 мл дважды в сутки, гепатопротективная инфузионная терапия адеметионином 800 мг/сут, назначение ферментзамещающих препаратов (панкреатин по 10 000 ЕД 2 раза в день), назначение пробиотика (Нормобакт 6 г, 20 дней).

При контрольном исследовании через 3 дня от начала терапии отмечалась положительная динамика: АЛТ – 1695 Ед/л (норма до 32 Ед/л), АСТ – 881 Ед/л (норма до 31 Ед/л), билирубин общий – 255 Ед/л (норма до 21 Ед/л).

При контрольном исследовании биохимического анализа крови через 10 дней от начала терапии отмечалась положительная динамика: АЛТ – 41 Ед/л (норма до 32 Ед/л), билирубин общий – 30 мкмоль/л (норма до 21 мкмоль/л), билирубин прямой – 5,0 мкмоль/л (норма до 4,3 мкмоль/л).

Через 1 мес пациентка отмечала значительное улучшение самочувствия, при общем осмотре кожные покровы обычного цвета, склеры субиктеричны.

Пациентке рекомендованы диета №5, адеметионин по 400 мг 1 раз в день, контроль биохимического анализа крови. Через месяц отмечены нормализация всех биохимических показателей, полное купирование всей симптоматики.

При регулярном наблюдении в течение последующих 2 лет в биохимическом анализе крови повышения печеночных показателей не отмечалось.

### Обсуждение

В данном клиническом случае описывается поражение печени, ассоциированное с приемом лекарственных трав. К сожалению, возможность негативного влияния на печень фитосборов обычно недооценивается как врачами, так и пациентами. Очень часто пациенты самостоятельно, без рекомендаций врача начинают применять лекарственные растения. Травяные средства и биологически активные вещества широко используются в качестве альтернативных

ЛС по всему миру, несмотря на отсутствие доказательств их эффективности. Это во многом обусловлено слабым законодательным регулированием рынка данных препаратов.

У представленной пациентки исключены желчнокаменная болезнь, вирусные гепатиты. Лекарственный генез гепатита наиболее вероятен, поскольку непосредственно после приема указанного травяного сбора за полгода и при данном обращении за медицинской помощью отмечалось развитие клиническо-лабораторной картины заболевания. Учитывая в анамнезе появление эозинофилии до 35%, а также появление выраженного кожного зуда, можно предположить развитие гепатотоксичности по гиперчувствительному типу.

Пациентке рекомендовано отказаться от употребления Иммуностимулирующего сбора трав, назначены инфузионная терапия и адеметионин, который обладает антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами.

Быстрая положительная динамика на фоне отмены фитосбора и проведения патогенетической терапии подтверждает лекарственный генез поражения печени.

Клинические проявления и тяжесть лекарственного поражения печени, вызванного приемом лекарственных трав,

достаточно разнообразны – от легкого гепатита до острой печеночной недостаточности. В данном клиническом случае имели место острое поражение печени с высокой активностью воспалительного процесса и его быстрое разрешение на фоне проводимой терапии.

Таким образом, необходимо с осторожностью применять препараты растительного происхождения в связи с возможностью развития побочных эффектов, в том числе лекарственного поражения печени.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (номер госрегистрации НИР АААА-А18-118040390145-2).

The study was done in the framework of the state task of the Pirogov Russian National Research Medical University (state registration number of the research work АААА-А18-118040390145-2).

#### Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
ВПН – верхний предел нормы

ЛС – лекарственное средство  
ЩФ – щелочная фосфатаза

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int.* 2017;11:221-41. DOI:10.1007/s12072-017-9793-2
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (ч. 1). *Трансплантология.* 2011;1:13-21 [Galimova SF. Medicinal liver damage (part 1). *Transplantation.* 2011;1:13-21 (in Russian)].
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. *Гастроэнтерология. Consilium Medicum.* 2008;1:3-10 [Polunina TE, Maev IV. Medicinal hepatitis. *Gastroenterology. Consilium Medicum.* 2008;1:3-10 (in Russian)].
- Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 2008;28(2):142-52. DOI:10.1055/s-2008-1073114
- Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2008;14(44):6774-85. DOI:10.3748/wjg.14.6774
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):85-115 [Ivashkin VT, Baranovsky AY, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):85-115 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
- Rawlins M, Thompson U. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Textbook of adverse drug reactions. Ed. D Davies. N.Y.: Oxford University Press, 1991; p. 18-45; Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS, 1999.
- Maddrey WC, Boitnott JK. Drug-induced chronic liver disease. *Gastroenterology.* 1977;72(6):1348-53.
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade R, et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806-15. DOI:10.1038/clpt.2011.58
- Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(7):876-87. DOI:10.5858/arpa.2014-0214-RA
- Andrade RJ. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70:40. DOI:10.1016/j.jhep.2019.02.014

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2021



OMNIDOCTOR.RU