



Развитие цирроза печени у пациентки, длительно принимавшей биологически активные добавки для снижения веса

Гома Т. В., Козлова Н. М., Болдырева К. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, Иркутская область, 664003, Россия)

Для цитирования: Гома Т. В., Козлова Н. М., Болдырева К. С. Развитие цирроза печени у пациентки, длительно принимавшей биологически активные добавки для снижения веса. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 176–183. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-176-183

✉ Для переписки:

Гома

Татьяна

Владимировна

tanyagoma@mail.ru

Гома Татьяна Владимировна, доцент кафедры факультетской терапии, к.м.н.

Козлова Наталья Михайловна, заведующая кафедрой факультетской терапии, д.м.н.

Болдырева Ксения Сергеевна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии

Резюме

Биологически активные добавки (БАД) часто самостоятельно принимаются пациентами для снижения веса. Однако гепатотоксичность таких добавок остается недооцененной. Поражения печени многообразны: от бессимптомного обратимого течения до летального фульминантного гепатита. В случае длительного нераспознанного течения и продолжительного приема БАД, происходят необратимые структурные и функциональные повреждения органа.

Представляем ретроспективный анализ истории болезни пациентки с циррозом печени, имеющий длительный анамнез применения употребления БАД тайского и китайского происхождения, экстракта морозника, в течение 5 лет наблюдения. Несмотря на прекращение приема препаратов для снижения веса, регулярную комплексную терапию, у пациентки наблюдается неуклонное прогрессирующее течение заболевания.

Пациентам с ожирением, имеющим повышенный риск поражения печени, необходима динамическая оценка печеночной функции не только при назначении лекарственных препаратов, но и при употреблении различных БАД.

Ключевые слова: биологически активные добавки, цирроз печени, гепатотоксичность, ожирение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: XYVSZB





The development of liver cirrhosis in a patient taking long-term weight loss supplements

T. V. Goma, N. M. Kozlova, K. S. Boldyreva

Irkutsk State Medical University Health Ministry of Russian Federation, (1, st. Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, 664003, Russia)

For citation: Goma T. V., Kozlova N. M., Boldyreva K. S. The development of liver cirrhosis in a patient taking long-term weight loss supplements. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 176–183. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-176-183

✉ *Corresponding author:*

Tatyana V. Goma
tanyagoma@mail.ru

Tatyana V. Goma, Assistant professor of the Department of Faculty Therapy, PhD; ORCID: 0000–0003–3441–3498

Nataliya M. Kozlova, Head of the Department of Faculty Therapy, professor MD; ORCID: 0000–0002–0083–8845

Ksenia S. Boldyreva, clinical resident of the Department of Faculty Therapy; ORCID: 0000–0002–5097–8774

Summary

Dietary supplements are often self-administered by patients for weight loss. However, the hepatotoxicity of such supplements remains underestimated. Liver damage is diverse: from asymptomatic reversible course to lethal fulminant hepatitis. In the case of a long unrecognized course and prolonged use of dietary supplements, irreversible structural and functional damage to the organ occurs.

We present a retrospective analysis of the case histories of a patient with liver cirrhosis, who has a long history of using dietary supplements of Thai and Chinese origin, hellebore extract, during 5 years of follow-up. Despite the discontinuation of weight loss drugs, regular complex therapy, the patient has a steady progressive course of the disease.

Obese patients with an increased risk of liver damage require a dynamic assessment of liver function, not only when prescribing drugs, but also when using various dietary supplements.

Keywords: dietary supplements, liver cirrhosis, hepatotoxicity, obesity

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest

Введение

Повреждения печени лекарственного генеза являются одной из важных проблем современного здравоохранения. Поражение печени составляет 3–16% от всех возможных побочных реакций, однако распространенность повреждений печени, связанных с применением биологически активных добавок (БАД) до сих пор остается неизвестной [1, 2, 3, 4, 5]. Основной причиной рекомендации диетических добавок пациентам является снижение уровня холестерина, улучшение метаболических процессов. Самостоятельно же чаще всего пациенты употребляют БАДы в качестве средства для снижения веса. БАД легкодоступны и могут быть приобретены не только без рецепта, но и без консультации лечащего врача. Граждане Соединенных Штатов Америки (США) в 2019 г потратили 9,6 миллиарда долларов только на растительные добавки (без учета витаминов и других дополнительных и альтернативных методов лечения), что на 8,6% больше, чем в предыдущем году [6].

Статистические данные о поражении печени вследствие приема БАД крайне разнородны. Так, около 2% токсического повреждения печени у взрослых и до 5% у детей в Испании связаны с применением БАД и лекарственных трав. В США

с приемом БАД связаны более 15% случаев повреждения печени, четверть из которых связана с применением препаратов для снижения веса. Частота поражений печени, связанных с приемом трав составляет 1,16 на 100 000 тысяч [6]. В Сингапуре, где очень популярны методы народной медицины, частота поражений печени, связанных с применением фитотерапии, достигает 71%, в Южной Корее – 71%, в Китае – 40% [3, 4]. По другим данным распространенность лекарственных поражений печени в материковом Китае оценивается в 6,38 на 100 000 тысяч и является одной из самых высоких [7]. По статистическим данным различных стран за последние годы наблюдается увеличение числа зафиксированных случаев повреждения печени, связанных с употреблением фитопрепаратов и диетических БАД [6]. Причем данная патология чаще встречается у женщин, чем у мужчин, что, вероятно, связано, в большей частотой приема БАД в данной группе. Наблюдается увеличение частоты выявления повреждений печени лекарственного генеза с возрастом [8].

Печеночные поражения чаще вызывают экстракт зеленого чая, витамин А, продукты Гербалайф, анаболические андрогенные стероиды, линолевая

кислота, эфедра и гарциния камбоджа, используемые для снижения массы тела [5].

Считая БАД более безопасными пациенты используют их для профилактики и лечения заболеваний, снижения веса, поддержания здоровья. Однако гепатотоксичность таких добавок остается недооцененной. Это связано с процессом регистрации: чтобы попасть в свободную продажу, БАДам не нужны долгие клинические испытания безопасности и эффективности. Качество БАД проверяется только на производстве и есть вероятность подделки. Состав ингредиентов БАДа может различаться и не всегда адекватно отражаться на этикетке продукта. В США при анализе БАД, вызвавших повреждение печени, обнаружено, что у 51% продуктов были несоответствия по составу с этикетками. А некоторые незаъявленные ингредиенты, идентифицированные с помощью высокоточной жидкостной хроматографии, потенциально имели гепатотоксичные эффекты [9].

Диапазон поражений печени многообразен: от бессимптомного повышения аминотрансфераз до фульминантного гепатита или развития цирроза печени.

Возможны два механизма повреждения печени: прямое (тип А) и не прямое повреждающее (идиосинкразическое) действие (тип В). При первом типе повреждения печени происходит непосредственное поражение клеточных структур, проявляющееся в виде некроза гепатоцитов или жировой дистрофии. Эффект дозозависим и легко

воспроизводится. Тип В не зависит от дозы, эффект индивидуален и, зачастую, непредсказуем, имеет генетическую предрасположенность. При этом происходит образование гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы или индивидуальная гиперчувствительность [3, 10].

Изменения клинико-лабораторных показателей могут свидетельствовать о гепатоцеллюлярном типе поражения печени. Он характеризуется повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы (N) или соотношением АЛТ/щелочная фосфатаза (ЩФ) ≥ 5 . Холестатический вариант связан с повышением активности ЩФ $> 2N$ или соотношением АЛТ/ЩФ ≤ 2 при хроническом течении. Для смешанного варианта характерно повышение активности $> 2N$ и соотношение $2 < \text{АЛТ/ЩФ} < 5$ при хроническом течении. В целом, более тяжелое поражение печени связано с гепатоцеллюлярным вариантом, для которого характерно острое течение и гипербилирубинемия [2, 3].

Морфологические изменения при лекарственном поражении печени могут проявляться в виде практически всех существующих заболеваний: стеатоза, гепатита, фиброза, цирроза, а также возможны сосудистые, опухольевые и комбинированные поражения [2, 3, 10].

Целью нашей работы явился ретроспективный анализ историй болезни пациентки с циррозом печени в течение 5 лет, имеющей в анамнезе длительное употребление растительных БАД для похудения.

Клинический пример

Больная Л., впервые была госпитализирована в терапевтическое отделение Клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава в 2017 году в возрасте 56 лет с диагнозом: Цирроз печени в исходе стеатогепатита субкомпенсированный (класс В по Чайлд-Пью), минимальной степени биохимической активности, умеренной гистологической активности, микронодулярный. Синдром портальной гипертензии. Синдром гиперспленизма. Тромбоцитопения. Анемия нормохромная легкой степени тяжести. Печеночная энцефалопатия I степени. Сопутствующий: Хронический некалькулезный холецистит с билиарным сладжем, ремиссия. Хронический билиарнозависимый кистозный панкреатит, рецидивирующее течение, фаза неполной ремиссии. Киста головки поджелудочной железы (1,1 × 1,0 см). Хронический поверхностный гастрит, не ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Полип антрального отдела желудка. Хроническая эрозия антрального отдела желудка, не ассоциированная с *Helicobacter pylori*. Хронический дуоденит.

Анамнез заболевания: со слов пациентки, заболела в конце 2013 года, когда появилась выраженная слабость, быстрая утомляемость, повышение температуры до 37,2–37,4⁰С, снизился аппетит. За медицинской помощью не обращалась, не обследовалась. Ранее считала себя здоровой, при предыдущих медицинских обследованиях признаков поражения печени не отмечалось. В мае 2014 года появилась желтуха, снижение веса на 10 кг, кожный

зуд. Была обследована в стационаре в Кемеровской области (выписки на руках нет). Со слов пациентки, билирубин повышался до 186 ммоль/л, исключены вирусные гепатиты, алкогольное поражение печени. Проведена магнитно-резонансная томография брюшной полости с контрастированием – вероятно цирротическая трансформация печени. В связи с наличием в анамнезе многолетнего употребления БАД тайского и китайского происхождения, экстракта морозника, был выставлен диагноз хронического токсического гепатита с трансформацией в цирроз.

В октябре 2014 г вновь ухудшение состояния, выросла желтушность кожных покровов, по экстренным показаниям госпитализирована в стационар, где была проведена лапароскопическая холецистостомия. Взята биопсия печени (от 16.10.2014 года), при гистологическом исследовании: островки из печеночных клеток, «ложные дольки», разделенные обширными прослойками соединительной ткани из портальных трактов со слабой воспалительной инфильтрацией из гистиоцитов, в портальных трактах большое количество мелких желчных протоков, сосудов. В «дольках» балочное строение отсутствует. Гепатоциты полиморфные в цитоплазме, признаки зернистой дистрофии. Заключение: микронодулярный цирроз печени.

Пациентке неоднократно проводилось стационарное лечение, рекомендован категорический

отказ от приема БАД. Получала лечение: верошпирон 50 мг/сут, урсодезоксихолиевая кислота 1500 мг/сут, адеметионин курсами, препараты железа, L-орнитина L-аспартат курсами.

Поводом для госпитализации в феврале 2017 года стало нарастание слабости, дневной сонливости, желтухи, мучительный кожный зуд с нарушением ночного сна, появление болей в эпигастрии ноющего характера с иррадиацией в левое плечо и правое подреберье, усиливающихся после приема пищи, повышение температуры тела до 37,1°C в вечернее время.

При объективном осмотре: индекс массы тела 33 кг/м². Отмечались выраженная желтушность кожных покровов, иктеричность склер. Отеки до нижней трети голени. «Сосудистые звездочки» на коже. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 74 в минуту. Артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст. Язык обложен желтым налетом. Живот увеличен в объеме за счет чрезмерного развития подкожной жировой клетчатки, при пальпации мягкий, умеренно болезненный по ходу толстого кишечника, в эпигастрии. Печень не выходит из-под края реберной дуги, умеренно болезненная при пальпации. Селезенка перкуторно не увеличена, безболезненная при пальпации. Диурез не нарушен. Тест связи чисел составил 1 мин 20 сек.

При обследовании выявлена анемия легкой степени тяжести, гемоглобин (Hb) 106–111 г/л, анизоцитоз, гиперхромия, умеренный пойкилоцитоз, тромбоцитопения 124–118 × 10⁹ л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 31–36 мм/ч. В биохимическом исследовании: билирубин 28,2 ммоль/л, связанный – 17,0 ммоль/л, холестерин 3,0 ммоль/л, АСАТ 37,1 Е/л, АЛАТ 22,1 Е/л, ЩФ – 362 Е/л, ГГТП – норма, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 466,7 Е/л, общий белок – 60 г/л, повышение уровня ферритина до 288 нг/мл (таблица 1). Иммунологический анализ крови: маркеры гепатита В, С, антитела к гельминтам, альфафетопротеин, антиядерные антитела и антитела к иммуноглобулину G к митохондриальным антигенам (субтип M2) – отрицательные.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости 13.02.2017 г: косо-вертикальный размер (КВР) правой доли печени 14,7 см, холедох 0,5 см, нижняя полая вена не расширена, воротная вена 1,3 см, селезеночная 0,9 см. Признаки диффузного процесса в печени с портальной гипертензией. Деформация желчного пузыря. Признаки хронического холецистита. Признаки внутрипузырной гипертензии. Диффузные изменения в поджелудочной железе. Очаговое образование головки поджелудочной железы, вероятно киста.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) 15.02.2017 г: Варикозное расширение вен пищевода 1 ст. Поверхностный гастрит. Хроническая эрозия антрального отдела желудка по малой кривизне. Полиповидный элемент антрального отдела желудка по большой кривизне (полип? Гиперпластическая эрозия?). Дуоденит. Гистология: морфологическая картина гиперпластического полипа желудка.

На фоне проведенной терапии (адеметионин, урсодезоксихолиевая кислота, L-орнитина L-аспартат, верошпирон, рифаксимин курсом, лактулоза, омепразол, панкреатин, метопролол) наблюдалась положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, уменьшения желтухи, кожного зуда, исчезновение болей в животе. Сохранялась дневная сонливость, тяжесть в правом подреберье. Пациентка была выписана из стационара с рекомендациями продолжения лечения амбулаторно.

В марте 2017 проходила обследование в медицинском центре г. Сеул, Корея. По данным эластометрии – фиброз F4. Был назначен препарат Лобеглизатон сульфат 1 таб 2 р/сутки в течение 3–4 месяцев.

В июне 2017 консультирована в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова», в трансплантации не нуждается.

Повторно проходила стационарное лечение в сентябре 2017 года. Наблюдалась положительная динамика анемии – Hb 116–124 г/л, нормализация СОЭ, нормализация уровня билирубина, сохранялась умеренная гипопропротеинемия с гипоальбуминемией, незначительное повышение АСАТ до 40,2 Е/л. Выявлено увеличение уровня ЩФ до 427 Е/л, ЛДГ 554 Е/л.

По эластографии печени от 03.04.2018 г степень фиброза F2 по шкале МЕТАВИР.

К лечению добавлен бициклол 1 таб 3 р/д (получала до конца 2019 г), также постоянно принимает лактулозу 30 мл 2 р/сут., урсодезоксихолевую кислоту 250 мкг 2 капс 3р/сут.

В 2019 г пациентка дважды была госпитализирована в терапевтическое отделение Клиник. В июне 2019 г диагностирован субклинический гипотиреоз, рекомендовано динамическое наблюдение. А в ноябре 2019 г функция щитовидной железы была в норме. Лабораторно в ноябре 2019 г отмечалось в динамике нарастание уровня билирубина до 102,7 ммоль/л, свободный – 52,6 ммоль/л, ЛДГ до 605,9 Е/л. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости (МСКТ) 06.2019 г: картина цирроза печени с выраженными венозными коллатеральными, в том числе спленоренальным шунтом. Фомирование порто-, кавакавальных и ренальных анастомозов также отмечалось при динамическом УЗИ-исследовании. Остальные лабораторные и инструментальные показатели оставались без существенной динамики.

В январе 2020 г по данным УЗИ селезеночная вена была увеличена до 1,2 см, нижняя полая вена – 1,6 см, неригидная, выявлены признаки внутрипузырной гипертензии, нарушение состава желчи. В августе 2020 г. по УЗИ нижняя полая вена – 1,8 см, размеры селезеночных вен прежние, площадь селезенки составила 53 см².

В феврале 2020 г проведена эластография – степень фиброза F4 по шкале МЕТАВИР.

Лабораторно: в январе 2020 г вновь выявлен гипотиреоз (тиреотропный гормон 5,0 мкМЕ/мл), но в августе отклонений от нормы не выявлено. Выявлен повышенный уровень СА 19–9 до 55,44 ед. Церулоплазмин, антинейтрофильные

цитоплазматические антитела, антитела IgG к митохондриальным антигенам, альфафетопротеин, канцероэмбриональный антиген в норме. Уровень ферритина повысился 414,8 нг/мл. Другие лабораторные показатели оставались без существенных изменений по сравнению с 2019 годом.

В январе 2021 г в г. Новосибирск выполнена эластография печени – степень фиброза F4 по шкале МЕТАВИР. По ФГДС: варикозное расширение вен пищевода 1 ст, острая язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Анализы на выявление антимитохондриальных и антинуклеарных антител отрицательные, уровень альфафетопротеина повышен. В апреле 2021 г при повторном исследовании уровень альфафетопротеина был в норме.

Отмечено нарастание холестатического синдрома – увеличение ЩФ до 610 Е/л. Общий билирубин составил 82 ммоль/л, появилась гипопропротеинемия – общий белок 58 г/л, сохранялась анемия – НВ 101–111 г/л, уровень ГГТП, АСАТ, АЛАТ – в норме.

По УЗИ брюшной полости 19.04.2021: КВР остается без существенно динамики 14,9 см, холедох 0,4 см, нижняя полая вена 1,9 см, воротная вена – 1,1 см, селезеночная – 1,1 см. Однако по МСКТ КВР правой доли составил 12,4 см, что, вероятно, связано с уменьшением размеров печени за счет цирротических изменений. Портальная и селезеночная вены составили 0,9 см, определяются порто-кавальные анастомозы.

В июне 2021 г пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию, находилась на лечении в ковидном госпитале. После выписки стала отмечать ухудшение общего состояния, в июле была госпитализирована по месту жительства (выписки не предоставлены).

Повторно в терапевтическое отделение Клиник пациентка обратилась в ноябре 2021 г с жалобами на постоянную тяжесть в животе, тупые ноющие боли в правом подреберье, внизу живота, выраженную общую слабость, кожный зуд, тошноту, дневную сонливость, бессонницу днем, снижение внимания, периодически приступы сердцебиения. При поступлении постоянно принимала урсодезоксихолиевую кислоту 250 мкг по 5 капс/сут, лактулозу 30–50 мл 2–3 р/сут, адеметионин 400 мг 2 р/сут, рифаксимин курсами.

При объективном осмотре отмечались выраженная желтушность кожных покровов, иктеричность склер. Индекс массы тела – 33,9 кг/м². Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, пастозность голеней. Отмечалось притупление перкуторного звука по боковым фланкам живота. Живот болезненный в эпигастральной области, правом подреберье. Печень при перкуссии не увеличена.

Печеночная энцефалопатия 1 степени диагностирована на основании критериев West-Haven: у пациентки имелись субъективные признаки в виде сонливости, нарушение формулы сна, снижение концентрации, внимания. Выявлены изменения при проведении тестов на быстроту познавательной реакции. Так, тест связи чисел составил 1 минута 44 секунды, а тест «число-символ» – 1 минута 25 секунд.

Лабораторно: сохранялась анемия (НВ 99–108 г/л, эритроциты $2,97 \times 10^{12}$ л.), тромбоцитопения

(тромбоциты $69–10^9 \times 10^9$ л). Отмечалась тенденция к стойкому повышению уровня билирубина до 103,6–145,8 ммоль/л, свободный – 38,2–66 ммоль/л, гипопропротеинемия 49,6–56,3 г/л, гипоальбуминемия 32,2–36 г/л (на фоне терапии альбумином 10% – 100 мл 1 р/д в/в капельно № 4), фибриноген 1,54 г/л. ЛДГ 668,8 Е/л, С-реактивный белок 66,8 мг/л, АСАТ до 37,9 Е/л, АЛАТ, ГГТП в пределах референсных значений, креатинин – 85 мкмоль/л, мочевины – 8,5 ммоль/л (выше нормы). Протромбиновый индекс – 52%. Альфа-амилаза 66 Е/л, липаза 17,5 Е/л, фекальная эластаза – 95 мкг/г (показатель снижен). СА 19–9 был повышенным – 86,5 мм/л, альфафетопротеин, уровень ракового эмбрионального антигена в крови – в норме.

УЗИ брюшной полости 11.2021 г: отмечается рост КВР до 16,7 см и размеров воротной вены до 1,5 см, селезеночная вена расширена 1,1 см, холедох 0,5 см, нижняя полая вена – 1,8 см, селезенка не увеличена. Минимальный асцит.

ФГДС 01.11.2021 г: варикозное расширение вен пищевода 1 ст. Кандидоз пищевода. Поверхностный умеренный гастрит с очагами атрофии в антральном отделе и теле желудка. Немногочисленные хронические эрозии препилорического отдела. *Helicobacter pylori* не обнаружен.

МСКТ брюшной полости 02.11.2021 г.: картина цирроза печени, с выраженными венозными коллатеральными, в том числе сплено-ренальным шунтом. КВР соответствует данным УЗИ брюшной полости. Увеличение размеров селезенки (96,4 × 57,4 × 99 мм, с ровными контурами, однородной структуры 44 ед.Н.). Деформация желчного пузыря. Признаки хронического холецистита. Кисты головки и хвоста поджелудочной железы (в головке железы, размерами 13 × 11 мм, расположенного по задней поверхности. После внутривенного усиления денситометрические показатели образования не изменяются. В области хвоста, по задней поверхности, аналогичное гиподенсивное образование размерами 7 × 9 мм). Дивертикулы сигмовидной кишки. Кальцинаты брюшного отдела аорты. Признаки диффузного остеопороза.

Проведено лечение: режим общий, диета щадящая, эзомепразол 40 мг 1 раз в сутки за 20 мин до еды, Эрмиталь 25 тыс ЕД 3 раза в сутки во время еды, урсодезоксихолиевая кислота 250 мг 2 кап утром + 1 кап в обед + 2 кап вечером, порошок L-орнитин L-аспартат по 1 порошок 3р/д б/о, лактулоза 30 мл 3–5 раз в сутки (до кашицеобразного стула), торасемид 5 мг утром, верошпирон 25 мг утром + 25 мг в обед, рифаксимин 200 мг 2 таб 3 раза в сутки в 08.00, 14.00, 20.00 № 7, свечи облепиховые по 1 свече 1 р/д на ночь, р-р альбумин 10% – 100 мл 1 р/д в/в капельно № 4, дюспаталин 200 мг 2 р/день № 3 в связи с сохранением болевого синдрома. На фоне терапии отмечалось улучшение самочувствия, однако повышение уровня билирубина, гипопропротеинемия сохранялись.

Диагноз заключительный клинический при выписке: Цирроз печени в исходе стеатогепатита, субкомпенсированный (класс С по Чайлд – Пью 11 баллов), минимальной степени биохимической активности, умеренной гистологической активности, микронодулярный.

Таблица 1.
Динамика некоторых лабораторных показателей у пациентки Л. в течение 5 лет наблюдения
Table 1.
Dynamics of some laboratory parameters in patient L. during 5 years of follow-up

Параметр Дата	Билирубин общий, мкмоль/л	АСТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л	Белок общий, г/л	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, 10 ⁹ в л
08-02.2017	86	43	-	74	115	124
14.02.2017	28,2	37,1	362	60	111	120
20.02.2017	22,2	30	332,2	58	106	118
18.08.2017	61,6	38	-	-	124	130
28.08.2017	72,5	40,2	427	66,2	125	155
04.09.2017	14,7	33,4	-	-	-	-
17.06.2019	74,3	41,9	342	65	119	105
21.06.2019	66,3	34,1	335	-	124	128
26.06.2019	67,7	31,4	332	-	-	-
11.11.2019	102,7	37,2	407	64,3	112	120
18.11.2019	66,4	-	380	65,9	120	130
17.01.2020	74,5	53	188	65,9	116	191
27.01.2020	100,4	44,4	440	66,6	111	134
06.02.2020	64,5	-	-	62,8	111	133
24.08.2020	92	47,7	370	62,5	107	115
01.09.2020	61,3	40,2	375	59,3	172	180
19.04.2021	82	33,1	610	58,3	111	119
23-26.04.2021	69,9	-	437	-	101	86
01.11.2021	145,8	37,9	-	56,3	108	106
06.11.2021	130,6	-	-	45,8	101	64
11.11.2021	103,6	34,4	-	49,6	99	69

Осложнение: Синдром портальной гипертензии. Синдром гиперспленизма. Тромбоцитопения. Печеночная энцефалопатия 1 степени.

Сопутствующий диагноз: Кандидоз пищевода. Язвенная болезнь ДПК, не ассоциированная с *Helicobacter pylori*, ремиссия. Хронический смешанный (поверхностный+атрофический) гастрит не ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Хронические эрозии препилорического отдела, не ассоциированные с *Helicobacter pylori*. Хронический некалькулезный холецистит, ремиссия. Хронический билиарнозависимый кистозный панкреатит, рецидивирующее течение, фаза неполной ремиссии.

Киста головки и хвоста поджелудочной железы. Дивертикулярная болезнь сигмоидного отдела кишечника без признаков дивертикулита. Ожирение 1 степени, высокий риск кардиометаболических нарушений. МНЗФ. Энцефалопатия сочетанного генеза (дисциркуляторная, дисметаболическая). Церебральный атеросклероз. Умеренные вестибулокоординаторные нарушения. Астенический синдром. Вертеброгенная люмбагия, хроническое течение. Умеренный болевой синдром, умеренные мышечно-тонические нарушения. Анемия легкой степени тяжести, хронических заболеваний. Одиночная наджелудочковая экстрасистолия.

Обсуждение

Одними из самых популярных считаются БАДы для моделирования фигуры. Ожирение является одним из факторов повышенного риска повреждения печени, фиброза печени [3]. Известна гепатотоксичность некоторых БАД, вплоть до развития летального исхода [8].

В метаанализе, опубликованном в 2021 году, среднее время от начала приема трав до манифестации поражения печени составляло от 21 до 90 дней. Нормализация функции печени наступала в среднем через 77 дней. В тяжелых случаях смерть наступала всего через несколько дней после госпитализации из-за фульминантной печеночной недостаточности. Авторы подразумевают некоторую предвзятость публикаций, связанную с тем, что о тяжелых случаях чаще сообщается, однако, несмотря на повышенную смертность, 82,8% пациентов выздоровели, и только у 14 (1,5%) развилось хроническое заболевание печени [8].

Клинические рекомендации определяют диагноз лекарственного поражения печени как диагноз

исключения, который может быть установлен после тщательной всесторонней оценки анамнеза, динамики изменений клинических симптомов, биохимических параметров и различных инструментальных тестов [3]. Для оценки взаимосвязи приема препарата и поражения печени общепринято использование опросника Русселя-Уклафа (RUCAM), разработанного в 1993 году, Клинической диагностической шкалы CDS (или шкалы Марии и Викторино M&V) и критериев Недели заболеваний пищеварительного тракта-Япония (DDW-J) [11]. Однако данные методы имеют существенные недостатки. В частности, шкалы и опросники не позволяют оценить вклад в поражение печени отдельных составляющих многокомпонентных препаратов, их использование ограничено при ретроспективной оценке случаев поражения печени.

Значение имеет взаимодействие между различными компонентами, входящими в состав БАД, а многокомпонентная терапия не позволяет выделить конкретную субстанцию, вызвавшую

патологическую реакцию [12]. Полиморфная неспецифическая симптоматика может привести к неверной трактовке диагноза. Нередко негативные явления проявляются после продолжительного латентного периода и пациенты не сообщают лечащему врачу о приеме БАД. Диагностические сложности также обусловлены отсутствием высокочувствительных и специфичных маркеров повреждения печени вследствие приема различных лекарственных препаратов или БАД.

На первом этапе лечения лекарственного поражения печени рекомендуется отмена «виновного» агента, однако в случае длительного нераспознанного течения и продолжительного приема БАД, происходят необратимые структурные и функциональные повреждения органа.

Представленный клинический случай описывает течение цирроза печени у пациентки, имеющей многолетний анамнез употребления БАД для снижения веса. Клинические проявления заболевания возникли в 2013 году, а цирроз печени диагностирован в 2014 году и верифицирован по данным биопсии печени.

При неоднократном обследовании не обнаружено данных за вирусное, алкогольное и аутоиммунное поражение печени, а также за врожденные дефекты и заболевания желчевыводящих путей. В связи с наличием в анамнезе многолетнего употребления БАД тайского и китайского происхождения, экстракта морозника, высказана гипотеза о ведущей роли данных пищевых добавок в развитии заболевания.

Ряд авторов полагают, что наряду с частой недооценкой лекарственных поражений печени, возможна и их гипердиагностика у пациентов с ожирением. Причиной этого является то, что избыточная масса тела и ожирение нередко сопровождаются такими заболеваниями, как неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит или

цирроз. Кроме того, морбидное ожирение является само по себе потенциально тяжелым заболеванием с повышенным риском осложнений и неблагоприятных исходов. Пациенты с ожирением зачастую не подозревают о наличии у них серьезных сопутствующих заболеваний, в том числе и печени, поэтому часто прибегают к употреблению БАД для снижения веса. В случае же развития повреждения печени, пациенты и врачи склонны «винить» БАД, а не вовремя верифицированное основное заболевания или альтернативную причину [13]. Авторы отмечают ограничение исследований, которые не позволяют сделать окончательные выводы, связанные с небольшими размерами выборок, краткосрочной продолжительностью и отсутствием оценок безопасности терапии. В данных исследованиях участвовали в основном женщины, что не позволяет экстраполировать данные на лиц обоего пола [14].

Следует отметить, что в представленном клиническом наблюдении в анамнезе у пациентки не отмечались предшествующие признаки, как неалкогольной жировой болезни, так и других заболеваний печени. Диагностировано ожирение 1 степени, в течение 5-летнего периода наблюдения вес больной оставался относительно стабильным. Однако отсутствие предшествующей медицинской документации не позволяет отвергнуть гипотезу о роли избыточной массы тела в развитии заболевания печени.

Пациентка регулярно проходила медицинское обследование, получала комплексную терапию, дальнейший прием БАД прекратила. Однако цирротические изменения печени неуклонно прогрессировали. В динамике выявлено развитие порто- и кавакавальных анастомозов, в том числе формированием сплено-рентального шунта, анемии, гипопропротеинемии, синдрома холестаза, гиперспленизма при отсутствии цитолитического синдрома.

Выводы

В настоящее время растет осведомленность о потенциальной гепатотоксичности, связанной с употреблением различных пищевых добавок и БАД. Клинически наблюдения и исследования убедительно продемонстрировали, что растительные средства могут вызвать широкий спектр повреждений печени. Данные изменения могут варьировать от легкого бессимптомного течения, связанного лишь с изменением лабораторных параметров, до тяжелых поражений, связанных с развитием острого и хронического гепатита, стеатоза, цирроза печени. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентки с циррозом печени, имеющий длительный анамнез применения употребления БАД тайского и китайского происхождения, экстракта морозника, в течение 5 лет на-

блюдения. Особенностью данного клинического случая является то, что, несмотря на прекращение приема БАД, регулярную комплексную терапию, у пациентки наблюдается неуклонное прогрессирующее течение заболевания. Прогресс заболевания проявляется в развитии порто-, кавакавальных анастомозов, в том числе формированием сплено-рентального шунта, анемии, гипопропротеинемии, синдрома холестаза, гиперспленизма при отсутствии цитолитического синдрома. Пациентам с ожирением, имеющим повышенный риск развития неалкогольной жировой болезни печени, необходима комплексная динамическая оценка печеночной функции не только при назначении лекарственных препаратов, но и при употреблении различных БАД.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература | References

- Polunina T.E. Drug-induced liver injury. *RMJ. Medical Review*. 2018;7(1):7–12. (In Russ.)
Полунина Т. Е. Лекарственные повреждения печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;7(1):7–12.
- Ivashkin V.T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–131. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131.
Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–131. doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–1–101–131.
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V. 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.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Хлынова О. В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29–54. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-174–2–29–54.
- Korenskaya E.G., Paramonova O.V. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78–83. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.8.190355.
Коренская Е. Г., Парамонова О. В. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78–83. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190355.
- Maksimov M.L., Simakova S.A. A review of cases of development of acute hepatic insufficiency due to the intake of biologically active additives. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(2):68–77. (In Russ.) doi: 10.30895/2312–7821–2018–6–2–68–77.
Максимов М. Л., Симакова С. А. Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности вследствие приема биологически активных добавок. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(2):68–77. doi: 10.30895/2312–7821–2018–6–2–68–77.
- Woo SM, Davis WD, Aggarwal S, et al. Herbal and dietary supplement induced liver injury: Highlights from the recent literature. *World J Hepatol*. 2021;13(9):1019–1041. doi: 10.4254/wjh.v13.i9.1019.
- Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2230–2241.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- Ballotin VR, Bigarella LG, Brandão ABM, et al. Herb-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021;9(20):5490–5513. doi: 10.12998/wjcc.v9.i20.5490.
- Navarro V. Liver Injury from Herbal and Dietary Supplements: An Introduction. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(2):43–44. doi: 10.1002/clid.870.
- Kochetkov A.I., Akimova E.S., Ostroumova O.D. Pathogenetic mechanisms of drug-induced liver damage. *Siberian Medical Review*. 2020;6(3):36–50. (In Russ.) doi: 10.20333/2500136–2020–6–36–50.
Кочетков А. И., Акимова Е. С., Остроумова О. Д. Патогенетические механизмы лекарственных повреждений печени. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;6(3):36–50. doi: 10.20333/2500136–2020–6–36–50.
- Liu Y, Li P, Wang F, et al. Comparison of diagnostic accuracy of 3 diagnostic criteria combined with refined pathological scoring system for drug-induced liver injury. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(41): e22259. doi: 10.1097/MD.00000000000022259.
- Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
- Teschke R, Wolff A, Eickhoff A, Danan G. Is obesity rather than the dietary supplement used for weight reduction the cause of liver injury? *JGH Open*. 2018;2(4):152–157. doi: 10.1002/jgh3.12057.
- Lua PL, Roslim NA, Ahmad A, et al. Complementary and Alternative Therapies for Weight Loss: A Narrative Review. *J Evid Based Integr Med*. 2021;26:2515690X211043738. doi: 10.1177/2515690X211043738.