

# Клинический случай быстрого прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни

Е.И.Кухарева, С.А.Андропова,  
С.К.Красницкая, П.П.Огурцов  
РУДН, Москва

Заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) за последние 20 лет увеличилась почти в 2 раза, а риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и гепатоцеллюлярной карциномы, делают ее все более актуальной. Эксперты полагают, что к 2030 г. она станет основной причиной трансплантации печени в развитых странах. Среди факторов риска НАЖБП наиболее хорошо изучены компоненты метаболического синдрома (МС). В последние годы выделены еще два новых фактора – желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и тесно связанная с ней холецистэктомия (ХЭ). Результаты последних исследований показали, что ХЭ способствует более раннему развитию или ускорению прогрессирования уже существующей НАЖБП. При этом патогенетические механизмы реализуются через нарушение эндокринного баланса, сигнальной функции желчных кислот и развитие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). На сегодняшний день ЖКБ широко распространена во взрослой популяции, а ХЭ занимает второе место в мире по частоте ее выполнения. Высокий риск развития и прогрессирования НАЖБП после ХЭ, принимая во внимание риски поздних осложнений НАЖБП, указывает на опасность клинически необоснованной ХЭ. Представленный клинический случай демонстрирует прогрессирование НАЖБП после «профилактической» ХЭ, что дополнительно говорит о необходимости персонализированного подхода к ее выполнению.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия.

## Clinical Case of Rapid Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease after Cholecystectomy for Gallstone Disease

E.I.Kukhareva, S.A.Andronova,  
S.K.Krasnitskay, P.P.Ogurtsov  
RUDN, Moscow

The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has increased almost 2-fold over the past 20 years, and the risks of developing cardiovascular diseases and hepatocellular carcinoma make it more and more relevant. Experts believe that by 2030 it will become the main reason cause of liver transplantation in developed countries. The components of metabolic syndrome (MS) are studied the most among the risk factors for NAFLD. In recent years, two new factors have been identified – gallstone disease (cholelithiasis) and cholecystectomy (CE) that is closely related to it. The results of recent studies have shown that CE contributes to the earlier development or accelerated progression of existing NAFLD. In this case, pathogenetic mechanisms are implemented through a disruption of endocrine balance and signal function of bile acids as well as through a development of bacterial overgrowth syndrome (BOS). To date, gallstone disease is widespread among the adult population, while CE ranks second in the world by frequency of its implementation. The high risk of development and progression of NAFLD after CE, taking into account the risks of late complications of NAFLD, indicates the risk of clinically unjustified CE. Presented clinical case demonstrates the progression of NAFLD after "preventive" CE, which further indicates the need for a personalized approach to its implementation.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, gallstone disease, cholecystectomy.

### Введение

Неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) можно отнести к мультисистемному заболеванию с разнообразными внепеченочными проявлениями, такими как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, гипотиреоз, поликистоз яичников, псориаз [1, 2]. Риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и гепатоцеллюлярной карциномы на фоне НАЖБП делают заболевание все более актуальным [3, 4].

За последние 20 лет заболеваемость НАЖБП увеличилась почти в 2 раза, что связано с эпидемией ожирения и возникающих вследствие него метаболических нарушений [5]. По данным крупных многоцентровых исследований, распространенность НАЖБП составляет порядка 26,1% в России, в целом в Европе – 33% [6, 7]. Как полагают эксперты, к 2030 г. НАЖБП станет основной причиной трансплантации печени в развитых странах [8].

Среди факторов риска НАЖБП наиболее хорошо изучены компоненты метаболического синдрома (МС) – ожирение, инсулинорезистентность (ИР), СД 2-го типа, дислипидемия, артериальная гипертензия [9, 10]. В последние годы в этот список были добавлены два новых фактора – желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и тесно связанная с ней холецистэктомия (ХЭ) [1].

На сегодняшний день ЖКБ представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем из-за ее распространенности (10–15% в популяции взрослых, уступает лидерство лишь атеросклерозу), устойчивой тенденции к росту числа пациентов с этим заболеванием во всем мире [11]. В настоящее время не вызывает сомнений наличие тесной взаимосвязи между НАЖБП и ЖКБ, которая обуславливает высокую распространенность и темпы прогрессирования данных заболеваний [7]. Аналогично НАЖБП ЖКБ ассоциирована с инсулинорезистентностью и компонентами МС [1]. Пока остается неясным вопрос, какое из этих заболеваний развивается первично, а какое вторично, вполне возможно, что они формируются параллельно, но абсолютно точно известно

их взаимное негативное влияние друг на друга. Так, НАЖБП в 3,5 раза чаще выявляется у пациентов с ЖКБ, нежели чем с другими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В свою очередь, наличие у пациентов ЖКБ может привести к серьезным метаболическим нарушениям, которые впоследствии приведут к развитию НАЖБП [11].

Операция холецистэктомия (ХЭ) на сегодняшний день в мире по частоте находится на втором месте после аппендэктомии и отмечается тенденция к ее дальнейшему росту [12]. Согласно данным литературы, ХЭ способствует более раннему возникновению или ускорению прогрессирования уже существующей НАЖБП, что делает эту проблему очень важной. Считается, что данный патологический процесс обусловлен нарушением эндокринного баланса, сигнальной функции желчных кислот и развитием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [1].

В настоящее время продолжают исследования, направленные на изучение патогенетических связей между ХЭ и прогрессированием НАЖБП. Так, наблюдения, которые указали на усиление инсулинорезистентности после ХЭ, заставили задуматься о физиологической роли желчного пузыря в регуляции действия инсулина. Среди предполагаемых патогенетических механизмов изучается роль желчного пузыря в качестве модулятора инсулинового сигнала посредством секреции фактора роста фибробластов (FGF19), которые инициируют опорожнение и наполнение пузыря [1].

### Клиническое наблюдение

Пациентка М., 40 лет. Прожила в Москве, образование высшее, вредных привычек не имеет, наследственность не отягощена.

В 30-летнем возрасте у пациентки диагностирована мочекаменная болезнь, симптоматическая артериальная гипертензия, жировой гепатоз, повышенное питание.

В 2014 г. после родов в крови впервые выявлено повышение уровня трансаминаз, углубленно не обследовалась, принимала эссенциальные фосфолипиды с положительным эффектом.

С середины 2015 г. появилась диспепсия. При обследовании в крови выявлено повышение уровня трансаминаз до 4–5 норм, показателей холестаза до 4 норм, индекс Номы – 2,5. Вирусный и аутоиммунный генез гиперферментемии был исключен. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) со стороны печени выявлены изменения характерные жировому гепатозу и впервые были визуализированы конкременты в желчном пузыре, без признаков воспаления, со стороны последнего. На ЭГДС – поверхностный гастрит. Выставлен диагноз: ЖКБ, хронический калькулезный холецистит. Неалкогольный стеатогепатит. Хронический поверхностный гастрит.

18.02.16 г. пациентке выполнена операция: лапароскопическая холецистэктомия. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Через 6 мес. после операции стали беспокоить периодические боли в правом подреберье, постоянная тошнота. В ноябре 2016 г. при УЗИ ОБП в правой доле печени (S4) впервые обнаружен гипоехогенный, аваскулярный участок с четкими неровными контурами размером 2,8×4,3 см. При компьютерном (КТ) исследовании ОБП с контрастированием визуализировано гиповаскулярное образование в S4 на фоне стеатоза. В лабораторных показателях – повышение уровня трансаминаз до 4 норм, онкомаркеры (РЭА, СА-19-

9, АФП) в норме. На ЭГДС – недостаточность кардии; поверхностный гастрит, желчь в желудке. 26.12.2016 г. под УЗИ контролем выполнена пункционная биопсия паренхимы и образования печени. Патологогистологическое исследование паренхимы печени: хронический стеатогепатит (стеатоз 80%), ИГА по Кнодель 12 баллов, METAVIR A3, Фиброз 1 стадии. Патологогистологическое исследование образования правой доли печени: стеатогепатит, макро-микровезикулярный стеатоз 100%. По результатам обследования выставлен диагноз: Хронический неалкогольный стеатогепатит, умеренной степени активности, фиброз первой стадии. Очаговая форма жирового гепатоза. Хронический гастрит.

В дальнейшем пациентка постоянно принимала урсодезоксихолевую кислоту в суточной дозе 15,0 мг/кг и курсами адеметионин. В динамике – через 3 мес. (март 2017 г.) в крови сохранялись высокие показатели трансаминаз (АЛТ – 275 Ед/л, АСТ – 171 Ед/л), ГГТ – 197 Ед/л. Вновь проводилось обследование, в ходе которого дополнительно были исключены болезни накопления, отмечилось увеличение индекса НОМА до 3,2. При УЗИ ОБП ранее визуализированное образование в правой доле печени (S4) было прежних размеров (40×23 мм) и сохраняло однородную структуру пониженной эхогенности. Усилена гепатопротективная терапия, подключен метформин в дозе 500 мг/сут. На фоне лечения отмечилось улучшение биохимических показателей крови, уровень АСТ со 171,0 Ед/л снизился до 66,8 Ед/л, АЛТ – с 275 Ед/л до 130 Ед/л, ГГТ – со 197 Ед/л до 101 Ед/л.

В январе 2018 г. в анализе крови вновь повышение трансаминаз (АЛТ – до 389 Ед/л, АСТ – до 333 Ед/л), ГГТ – до 388 Ед/л. На фоне лечения гепатопротекторами с подключением инфузий метаболических препаратов и гипербарической оксигенации было улучшение биохимических показателей крови в виде снижения АСТ – до 88,3 Ед/л, АЛТ – до 187,2 Ед/л, ГГТ – до 264,4 Ед/л. В дальнейшем пациентка в течение года постоянно принимала УДХК в прежней дозе.

В январе 2019 г. при обследовании в крови сохранялось повышение трансаминаз (АСТ – 148,3 Ед/л, АЛТ – 198,7 Ед/л), ГГТ – 151,4 Ед/л, индекса НОМА увеличился до 6,4. По данным УЗИ, ОБП без динамики со стороны ранее выявленного образования правой доли печени и паренхимы печени. На ЭГДС от 14.01.19 г.: поверхностный гастрит; дуоденопатия (слизистая оболочка всех отделов 12-перстной кишки диффузно-белесоватого цвета за счет множественных лимфангиэктазий подслизистого слоя). Была продолжена гепатопротективная терапия, увеличена доза метформина до 1000 мг/сут.

В январе 2020 г. проводилось обследование в стационаре. В анализах крови по-прежнему сохранялись высокие показатели трансаминаз (АСТ – 133,6 Ед/л, АЛТ – 170,4 Ед/л), ГГТ 00 166,3 Ед/л, снизился индекс НОМА с 6,4 до 2,7. 13.01.2020 г. пациентке выполнена повторная чрескожная пункционная биопсия паренхимы печени и узлового образования печени (S4). Патологогистологическое исследование паренхимы печени: стеатогепатит с умеренной активностью, F3 по METAVIR, диффузный панацинарный макро-микроваскулярный стеатоз 80–100%; ИГА по Knodell 5+3+3=10 баллов; METAVIR A3, SAF S3A4, F3=10 баллов; NAS=7 баллов, стадия фиброза 3. Патологогистологическое исследование образования правой доли печени: стеатогепатит, макро-микровезикулярный стеатоз 100%. На ЭГДС от 14.01.20 г.: поверхностный гастрит, желчь в желудке; дуоденопатия (слизистая оболочка 12-перстной кишки диффузно белесоватого цвета за счет множественных

лимфангиэктазий подслизистого слоя – симптом "манной крупы").

По результатам обследования выставлен диагноз: Хронический неалкогольный стеатогепатит, умеренной степени активности – ИГА по Кнодель 10 баллов, METAVIR A3; тяжелый стеатоз, очаговая форма жирового гепатоза, стадия фиброза F-3. Хронический дуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс. Рефлюкс гастрит. Синдром избыточного бактериального роста (клинически).

На фоне терапии отмечалось незначительное снижение уровня трансаминаз. С учетом изменений в дуоденогастральной зоне высказано предположение о наличии у пациентки СИБР. Несмотря на то что водородный тест пациентке по техническим причинам не проводился, назначена терапия, направленная на купирование СИБР, а также терапия на восстановление защитного слоя слизи оболочки желудка и кишечника и нормализацию микробиоты, продолжен прием метформина в суточной дозе 1000 мг, УДХК в суточной дозе 15,0 мг/кг. За пациенткой продолжается наблюдение.

### Заключение

В представленном клиническом случае у пациентки с исходным метаболическим синдромом и стеатозом печени после родов сформировались конкременты в желчном пузыре. После «профилактической» холецистэктомии, за короткий период времени (3 года) отмечилось прогрессирование НАЖБП с формированием продвинутого фиброза (F3) и узлового гепатоза. Учитывая результаты последних исследований, показавшие многозвеньевую связь между НАЖБП, ЖКБ и ХЭ, вероятно, основными патогенетическими механизмами в формировании и прогрессировании заболевания в представленном клиническом случае выступили инсулинорезистентность, которая была у пациентки исходно, а после ХЭ усугубилась и СИБР, развившейся после ХЭ. В пользу последнего говорят стойкие воспалительные изменения в дуоденогастральной зоне по данным ЭГДС. Известно, что после ХЭ в кишечник не поступает порционно концентрированная желчь, в результате создаются благоприятные условия для роста патогенной микрофлоры в тонкой кишке. Патогенная микрофлора продуцирует избыточное количество эндотоксина, который с портальным кровотоком проникает в печень и оказывает стимулирующее действие на клетки Купфера, что приводит к гиперпродукции ими провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь и поддерживают воспаление в ткани печени и фиброгенез [1].

Таким образом, высокий риск развития и прогрессирования НАЖБП после ХЭ, принимая во внимание риски поздних осложнений НАЖБП, указывает на опасность клинически необоснованной ХЭ. Представленный клинический случай демонстрирует прогрессирование НАЖБП после «профилактической» ХЭ, что дополнительно говорит о необходимости персонализированного подхода к ее выполнению.

Учитывая распространенность ЖКБ и высокую частоту ХЭ, сохраняют свою актуальность исследования, направленные на изучение патогенетических связей между ХЭ и прогрессированием НАЖБП.

### Литература / References

1. Буеверов А.О. Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. – 2019. – № 08. – С. 93–97. / Bueverov A.O. Cholecystectomy kak faktor riska progressirovaniya nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni. *Consilium Medicum*. 2019; 08: 93–97 [in Russian].
2. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol*. 2015; 62: Suppl. 1: 47–64.
3. Mauss S., Berg T., Rockstroh J. et al. *Hepatology. A clinical textbook*. 2nd ed. 2010.
4. WGO Global Guidelines NAFLD and NASH, 2012. Gastaldelli A., Kozakova M., Hojlund K. et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology*. 2009; 49: 1537–1544.
5. Hassan K., Bhalla V., Ezz El Regal M, A-Kader H.H. Non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20: 34: 12082–12101.
6. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения. *Фарматека*. – 2018. – № 3. – С. 68–74. P.V.Seliverstov, T.E.Skvortsova, S.I.Sitkin, V.G.Radchenko. Nealkogolnaya zhirovaya bolezni' pecheni: noviy vzglyad na starie vzaimootnosheniya. *Farmateka*. 2018; 3: 68–74. [in Russian]
7. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015 Apr; 62 (1 Suppl): 47–64.
8. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014. – Т. 24. – № 4. – С. 32–38. / Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v Rossii [Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii* [Russian J. gastroenterology, hepatology and coloproctology]. 2014; 4: 32–38. [In Russian]
9. García-Monzón C., Vargas-Castrillón J., Porrero J. L. et al. Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones. *Liver Int*. 2015 Aug; 35 (8): 1983–1991.
10. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 880 с. / Ilchenko A.A. Bolezni zhelchnogo puzirya i zhelchnykh putey: Rukovodstvo dlya vrachey. 2 izd., pererab. i dop. M.: ООО «Izdatel'stvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2011; 880. [In Russian].
11. Lamberts M.P., Den Ouden B.L., Gerritsen J.J. et al. Prospective multicentre cohort study of patient-reported outcomes after cholecystectomy for uncomplicated symptomatic cholelithiasis. *Br. J. Surg*. 2015; 11: 1402–1409. DOI: 10.1002/bjs.9887.

### Сведения об авторах:

**Кухарева Елена Ивановна** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института РУДН, Москва

**Андропова Светлана Александровна** – клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института РУДН, Москва

**Красницкая Светлана Константиновна** – научный сотрудник кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института РУДН, Москва

**Огурцов Павел Петрович** – д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института РУДН, Москва