

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИЦИНСКАЯ АЛЕКСАНДРА ИГОРЕВНА

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ТЕЧЕНИЕ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

3.1.9 Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Евдошенко В.В.

Москва - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. РОЛЬ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении. Современное состояние проблемы	10
1.2 Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени	11
1.3 Методы диагностики неалкогольной жировой болезни печени	13
1.4 Лечение неалкогольной жировой болезни печени	18
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
2.1. Клинический материал и построение исследования.....	25
2.2 Этапы исследования	30
2.3 Предоперационная подготовка и особенности применяемых в исследовании видов бариатрических вмешательств	34
2.4 Методы математико-статистического анализа	37
ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ТИПОВ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	38
3.1 Полученные результаты влияния лапароскопической продольной резекции желудка на течение неалкогольной жировой болезни печени	38
3.2 Полученные результаты влияния лапароскопического желудочного шунтирования по Ру на течение неалкогольной жировой болезни печени ...	53
3.3 Полученные результаты влияния лапароскопического мини-желудочного шунтирования на течение неалкогольной жировой болезни печени	67

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ИЗУЧАЕМЫХ ТИПОВ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЯХ И МЕЖДУ СОБОЙ	82
4.1 Результаты влияния изучаемых типов бариатрических вмешательств на течение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов до и старше 45 лет	82
4.2 Сравнительная характеристика влияния изучаемых типов бариатрических вмешательств на течение неалкогольной жировой болезни печени	109
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ FIBROTEST И ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	132
ВЫВОДЫ	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Вопрос изучения аспектов влияния бариатрических операций на сопутствующие метаболические нарушения при ожирении на сегодняшний момент сохраняет свою актуальность [1; 15]. Распространенность ожирения повсеместно увеличивается, при этом в России, по данным на конец 2016 года, зарегистрировано 23,5 млн лиц с ожирением, а в 2018 году этот показатель увеличился на 15,8% [6]. Пропорционально увеличивается и частота сопутствующей ожирению патологии, к которой относится неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [16; 19; 86]. В 2014 году частота данного заболевания в популяции развитых стран среди взрослых достигла 37,1% [8]. При ожирении частота этого заболевания достигает 76,3% [79]. При этом вопрос влияния бариатрических операций на течение НАЖБП изучен недостаточно, что определило актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования. Поиск эффективных методов лечения неалкогольной жировой болезни печени осуществляется многими исследователями [15; 95]. Консервативное лечение этой патологии предполагает соблюдение диеты, дозированную физическую нагрузку и назначение лекарственных препаратов, действие которых направлено, в первую очередь, на снижение массы тела [12; 62; 98]. Однако, несмотря на применение ряда медикаментов, на сегодняшний день не существует лекарственного средства, демонстрирующего значимую эффективность в отношении устранения признаков НАЖБП при ожирении, а соблюдение диеты длительный период времени у пациентов с морбидным ожирением нередко представляет значительные трудности [15]. В то же время, бариатрические оперативные вмешательства считаются общепризнанным методом лечения ожирения и сопутствующих ему метаболических нарушений [1; 3; 15; 28; 35; 51; 76]. Тем не менее эффективность вмешательств на НАЖБП остается предметом дискуссий.

Цель исследования - оценить влияние различных видов бариатрических вмешательств на течение неалкогольной жировой болезни печени и разработать

шкалу выбора оптимального варианта хирургического лечения пациентов с этим заболеванием и ожирением.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние лапароскопической продольной резекции желудка, лапароскопического желудочного шунтирования по Ру и лапароскопического мини-желудочного шунтирования на течение неалкогольной жировой болезни печени.
2. Сравнить эффект рестриктивной и комбинированных бариатрических операций на течение неалкогольной жировой болезни печени.
3. Провести оценку влияния изучаемых типов бариатрических операций на течение неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от возрастных, конституциональных и преморбидных характеристик пациента.
4. Определить критерии выбора варианта бариатрического вмешательства у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Научная новизна исследования. На репрезентативном клиническом материале, в проспективном, когортном, нерандомизированном исследовании впервые проведена оценка влияния различных типов бариатрических вмешательств на печеночную функцию при НАЖБП как по отдельности, так между собой, и в зависимости от возрастных, конституциональных и преморбидных характеристик пациента. Определены критерии выбора варианта бариатрического вмешательства у пациентов с НАЖБП и ожирением. Разработана шкала выбора оптимального варианта оперативного вмешательства у пациентов с НАЖБП при наличии ожирения, носящая рекомендательный характер. Оценена динамика НАЖБП в зависимости от вида бариатрического вмешательства на основании неинвазивного метода диагностики фиброза печени FibroTest.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы реализована в изучении динамики НАЖБП как мультифакториальной патологии, сопутствующей ожирению, подтверждении данных об эффективности немедикаментозного лечения НАЖБП, проявившейся в стойком улучшении показателей печеночной функции после выполненных

бариатрических вмешательств, а также демонстрации разнонаправленности динамики заболевания после операций, что позволяет расширить представления о НАЖБП и может являться основанием для проведения дальнейших исследований.

Практическая значимость исследования реализуется в том, что использование шкалы выбора метода хирургического лечения бариатрических пациентов с НАЖБП может способствовать снижению частоты послеоперационных осложнений НАЖБП, улучшению исходов оперативного вмешательства, а также качества жизни этой категории пациентов. Определение критериев, способствующих развитию осложнений НАЖБП в послеоперационном периоде, а также эффективности изучаемых типов бариатрических вмешательств, помогут прогнозировать динамику НАЖБП после операции и индивидуализировать подход к выбору метода лечения бариатрических пациентов с НАЖБП в клинической практике.

Методология и методы исследования. Данная работа представляет собой проспективное, когортное, нерандомизированное исследование с участием мужчин и женщин старше 18 лет с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 40 кг/м^2 или равным $35\text{--}40 \text{ кг/м}^2$ при наличии сопутствующих ожирению заболеваний и гистологически подтвержденной НАЖБП. Все пациенты разделены на группы в зависимости от вида выполненного бариатрического вмешательства. Оценено влияние лапароскопической продольной резекции желудка, лапароскопического желудочного шунтирования по Ру и лапароскопического мини-желудочного шунтирования на течение НАЖБП. При выполнении работы использованы общие и специальные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Рестриктивная и комбинированные бариатрические операции эффективны в отношении улучшения критериев НАЖБП при ожирении, которое заключается в снижении показателей FibroTest, критериев цитолиза (трансаминазы), холестаза (щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин), дислипидемии (триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)), улучшении ультразвуковой картины печени через 1 год по

сравнению с исходными данными и сохранении достигнутых результатов в отдаленном послеоперационном периоде (через 24 месяца после вмешательства).

2. Лапароскопическое желудочное шунтирование по Ру и лапароскопическое мини-желудочное шунтирование обладают более выраженным влиянием на признаки НАЖБП, а именно – динамику значений FibroTest, трансаминаз, критериев холестаза и дислипидемии, по сравнению с лапароскопической продольной резекцией желудка.

3. Возникающее через 6 месяцев после бариатрических операций ухудшение биохимических и клинических критериев НАЖБП является транзиторным и регрессирует к 1-му году после вмешательства, при этом имеется улучшение биохимических и инструментальных показателей по сравнению с исходными данными и регресс клинических проявлений НАЖБП.

4. Частота развития осложнений НАЖБП для всех перечисленных бариатрических вмешательств зависит от исходной стадии фиброза печени, индекса массы тела (ИМТ) и возраста, при этом риск развития негативных последствий выше при исходной стадии фиброза печени F3–F4 по METAVIR; при ИМТ, равном 40 кг/м² и более, возрасте от 45 до 62 лет, а также после комбинированных операций.

5. Шкала выбора оптимального варианта оперативного вмешательства у бариатрических пациентов при наличии НАЖБП может способствовать снижению числа послеоперационных осложнений НАЖБП при ее применении в клинической практике.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждается статистической обработкой данных с соблюдением принципов статистического анализа. Различия считались достоверными при значении p менее 0,05.

Реализация и внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику. Результаты работы внедрены в повседневную практику хирургического отделения ГБУЗ «Городская больница имени С.С. Юдина»

Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – к.м.н. Папышева О.В.).

Материалы диссертации используются в учебном процессе при подготовке ординаторов кафедры экспериментальной и клинической хирургии МБФ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Матвеев Н.Л.).

Апробация диссертации. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015» (Санкт-Петербург, 2015); Московском международном бариатрическом конгрессе (Москва, 2016); XXII Международной медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2019); Второй научно-практической конференции и мастер-классе с международным участием «Повторные вмешательства в бариатрической хирургии» (Санкт-Петербург, 2019); 58-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Мурманск, 2019); Всероссийском конгрессе с международным участием «Междисциплинарный подход к актуальным проблемам плановой и экстренной абдоминальной хирургии» (Москва, 2019).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры экспериментальной и клинической хирургии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и коллектива сотрудников многопрофильной клиники АО «Медицинский Центр РАМИ» 21 октября 2021 г., протокол №3.

Личный вклад автора. Автором лично проанализированы существующие источники литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования с

постановкой цели и задач, проведены теоретический анализ, исследования, обобщение полученных результатов, обоснование выводов, подготовка публикаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.9 – хирургия, конкретно пунктам 1, 2, 4 паспорта хирургии.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 19 печатных работ, из них 6 – в журналах, входящих с перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Имеется 1 патент на изобретение.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 161 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 15 работ отечественных и 141 – зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 85 рисунками, 22 таблицами.

ГЛАВА 1. РОЛЬ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении. Современное состояние проблемы

Неалкогольная жировая болезнь печени – мультифакториальное заболевание, включающее в себя следующие морфологические формы: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз [11]. Важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т. е. более 40 грамм чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 грамм для женщин [10].

Распространенность неалкогольного стеатоза печени у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20–35%, неалкогольного стеатогепатита – 3% [16]. В 2014 году распространенность НАЖБП в Российской Федерации среди пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью, достигла 37,1%, т. е. в сравнении с 2007 годом отмечался прирост на 10% [11]. Частота встречаемости НАЖБП среди всех заболеваний печени составляет 71,6% [18]. Социальная значимость НАЖБП заключается в том, что она, при отсутствии адекватного лечения, может прогрессировать, вплоть до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [32; 40; 42; 33; 63; 75; 118].

Основным фактором развития НАЖБП признано ожирение, при этом его распространенность по всему миру прогрессивно увеличивается, что приводит к пропорциональному увеличению частоты НАЖБП [8; 155]. У больных ожирением встречаемость различных форм НАЖБП достигает 75–93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5–26%, фиброз – 20–37%, цирроз печени – 9–10% пациентов

[20]. НАЖБП при ожирении ассоциирована с ишемической болезнью сердца, повышенным риском развития субклинического атеросклероза, диастолической дисфункцией и различными нарушениями ритма, в том числе, фибрилляцией предсердий и желудочковыми аритмиями [23; 47; 69; 139].

1.2 Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени

В формировании данного заболевания участвует большое количество различных патогенетических механизмов, к которым относятся эндотелиальная дисфункция, хроническое сосудистое воспаление, оксидативный стресс, изменение секреции адипоцитокинов, в особенности снижение протективного действия адипонектина, при этом отмечается нарастание их выраженности по мере прогрессирования патологических изменений печени от стеатоза к НАСГ [30; 50]. Основными факторами развития НАЖБП при ожирении являются инсулинорезистентность (ИР) [102; 134; 135] и гипертриглицеридемия [137; 148].

Кишечная микрофлора подавляет синтез индуцированного голоданием фактора адипоцитов (Fiaf) в эпителии кишечника, что приводит к увеличению накопления триглицеридов (ТГ) в печени [82; 84] и повышению активности липопротеиновой липазы жировой ткани [52; 53]. Также показано, что липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, в комбинации с ко-рецептором CD14 и толл-подобными рецепторами 4 (TLR4) макрофагов индуцируют митоген-активируемые киназы (МАРК) p38 и JNK, а также регуляторный фактор интерферона 3 (IRF3), что приводит к развитию воспалительных реакций в печени и прогрессирование НАСГ. Кишечная микрофлора может способствовать развитию НАЖБП за счет изменения интенсивности всасывания свободных жирных кислот [84]. Отмечено, что у пациентов с НАЖБП чаще отмечается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке [37].

Недавними исследованиями Sun, L. и соавторов было показано, что биомаркером НАЖБП может служить альбуминовая дисфункция [129]. Она проявляется в изменении антиоксидантных, противовоспалительных, мембраностабилизирующих и антитромботических эффектов этого белка вследствие его структурных перестроек. При НАЖБП отмечено изменение концентрации альбумина крови, что является неблагоприятным прогностическим фактором и ассоциировано с тяжестью заболевания.

Провоспалительные факторы интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) также играют важную роль в прогрессировании НАЖБП [45; 83]. К генетическим факторам, опосредующим возникновение НАЖБП, относят полиморфизм генов TM6SF2 (трансмембранный член суперсемейства 6 2) [82], PNPLA3 (пататиноподобный фосфолипазный домен 3) и GSKR (ген регулятора глюкокиназы) [88; 138]. TM6SF2, экспрессия которого происходит преимущественно в тонкой кишке и печени, кодирует одноименный белок, участвующий в синтезе холестерина [49], секреции липопротеинов и вызывающий увеличение концентрации ТГ [57; 91; 94]. Генетический вариант PNPLA3, rs738409 [G], связан с повышением накопления жировых клеток в печени, а rs6006460 [T], напротив, ассоциирован с низким их содержанием. Гомозиготы по rs738409 [G] имеют предрасположенность к развитию неалкогольного стеатогепатита [97; 114; 154; 109]. GSKR, через кодируемый им белок, обеспечивающий распределение глюкокиназы между цитозолем и ядром в гепатоцитах, инактивирует последнюю, таким образом, подавляя глюконеогенез, усиливая липогенез и риск развития НАЖБП [138]. Также с развитием НАЖБП связана экспрессия гидроксистероид 17 β -дегидрогеназы (HSD17B13) и мембраносвязанного домена О-ацилтрансферазы 7 (MBOAT7) [16]. HSD17B13 в генетическом варианте rs72613567 обеспечивает снижение в сыворотке крови уровней печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)) и способствует уменьшению выраженности НАСГ [16; 52]. MBOAT7 опосредует снижение уровня фосфатидилинозитола в гепатоцитах и способствует развитию НАЖБП [53]. Фиброз печени при НАЖБП признан самым значимым

прогностическим фактором, определяющим течение этого заболевания и приводящим к развитию криптогенного цирроза и повышению рисков сердечно-сосудистых катастроф в 3 и более раз [63]. Наиболее распространенными факторами риска НАЖБП являются артериальная гипертензия (69,9% пациентов), дислиппротеидемия 2-го типа по Фредриксену (75,9%) [56] и гиперхолестеринемия (68,8%), которые являются составляющими метаболического синдрома [37; 38].

1.3 Методы диагностики неалкогольной жировой болезни печени

Диагностика НАЖБП включает в себя неинвазивные и инвазивные методы [11; 25; 87; 136].

1. Инвазивные методы диагностики НАЖБП. На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики НАЖБП является биопсия печени [43; 77]. Она может выполняться как интраоперационно, так и пункционным методом [105; 128]. Консенсус экспертов-морфологов в 2005 году разработал шкалу оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score, NAS), которая позволяет оценить степень морфологических изменений паренхимы печени в баллах (от 0 до 8 баллов) и является модификацией используемой ранее шкалы Brunt. [24; 30; 35]. Шкала NAS позволяет оценить следующие признаки [100]:

1) степень активности (0–8 баллов):

а) стеатоз (менее 5 % (0 баллов), 5–33 % (1 балл), 34–66 % (2 балла), более 66 % (3 балла));

б) внутридольковое воспаление (нет (0 баллов), 1 фокус на поле ×200 (1 балл), 2–4 на поле ×200 (2 балла), >4 на поле ×200 (3 балла));

в) балонная дистрофия (нет (0 баллов), минимальная (1 балл), выраженная (2 балла)).

При сумме баллов от 0 до 2 диагноз НАСГ маловероятен, в диапазоне от 3 до 4 – возможен («серая» зона). Если сумма баллов более или равна 4, то диагноз НАСГ вероятен.

2) стадия фиброза, которая включает в себя следующую градацию признаков:

1 (а, b) стадия: зона 3 ацинуса;

1 (с) стадия: портальный фиброз;

2 стадия: зона 3 ацинуса + портальный/перипортальный фиброз;

3 стадия: фиброзные септы;

4 стадия: ложные дольки, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз).

С целью стадирования НАСГ используется шкала Brunt [35]. Согласно данной классификации, к мягкому НАСГ (1 стадия) относят комплекс следующих морфологических признаков: стеатоз, составляющий 0–66%, минимальная баллонная дистрофия в третьей зоне ацинуса, рассеянная или минимальная лимфоплазмочитарная инфильтрация при отсутствии или минимальном портальном воспалении. Умеренным НАСГ (2 стадия) считается следующий набор критериев: стеатоз любой степени, умеренная баллонная дистрофия в третьей зоне ацинуса, мягкое или умеренное портальное и лобулярное воспаление в третьей зоне ацинуса при возможном наличии перисинусоидального фиброза. К тяжелому НАСГ (3 стадия) относят панацинарный стеатоз с выраженной баллонной дистрофией, выраженным лобулярным и мягким или умеренным портальным воспалением.

Следует отметить, что, несмотря на общепризнанную роль биопсии печени в диагностике НАЖБП, она сопряжена с развитием негативных последствий, связанных с ее инвазивностью. К ним относятся кровотечение и желчеистечение из зоны взятия гистологического материала, инфекционные осложнения, риск травмы соседних органов и гематома передней брюшной стенки при пункционном методе [105]. Помимо этого, пункционная биопсия может сопровождаться значительным болевым синдромом, а у пациентов с ожирением сопряжена с техническими сложностями,

связанными с массивным слоем подкожно-жировой клетчатки. Кроме того, существует целый ряд противопоказаний к применению метода, в том числе, патологии системы свертывания крови, гнойно-воспалительные заболевания органов брюшной полости и плевры, а также гнойничковые заболевания кожи, экзематозные процессы в предполагаемых местах пункции и разрезов, высокая портальная гипертензия, психические заболевания и расстройства сознания [105].

2. Неинвазивные методы диагностики НАЖБП. Ряд осложнений и негативных последствий биопсии печени определяет актуальность разработки неинвазивных методов диагностики НАЖБП [25; 45; 99; 127; 140].

Однако не все из предложенных способов постановки диагноза НАЖБП продемонстрировали достаточную диагностическую точность. Так, биохимические маркеры (АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)) не являются специфичными для НАЖБП, поэтому изолированно в диагностике этого заболевания они использоваться не могут [11].

С помощью ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ) можно выявить ряд признаков, свойственных НАЖБП [108]. Основными критериями НАЖБП по данным УЗИ служат увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности по сравнению с эхогенностью почек, относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночных вен и снижение звукопроводимости [152]. Однако это исследование при НАЖБП демонстрирует высокую чувствительность (95–98%) и низкую специфичность (28–48%). Кроме того, к недостаткам УЗИ относятся значительное снижение диагностической точности метода при содержании жира в печени менее 30 %, зависимость от опыта врача ультразвуковой диагностики и трудности при использовании метода в качестве динамической оценки состояния печени. В диагностике НАЖБП применима компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, при этом основными признаками данной патологии на КТ служат снижение

рентгеноплотности печени на 3–5 HU (единицы Хаунсфильда), более низкое ее значение по сравнению с селезенкой и более высокое – по сравнению с внутripеченочными сосудами, воротной и нижней полой венами [25]. Следует отметить, что использование КТ у пациентов с ожирением затруднено ввиду ограничения по массе тела (до 150 кг) [25].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) печени с фазовым контрастированием позволяет количественно оценить степень жировой инфильтрации и степень фиброза печени при НАЖБП, при этом очаги снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях свидетельствуют о локальном накоплении жира [67; 99]. Однако использование МРТ у лиц с ожирением ограничивается невозможностью применения метода при массе тела пациента, превышающей 120–150 кг [25].

К неинвазивным методам диагностики НАЖБП также относится транзиторная эластография печени (тест Fibroscan) [59], но интерпретация результатов этого исследования затруднена при индексе массы тела (ИМТ) более 35 кг/м^2 , что ограничивает его применение у пациентов с ожирением [73; 101]. Кроме того, данный метод неинформативен при выраженном стеатозе печени и значительной активности АЛТ и АСТ (выше верхней границы нормы в 3 и более раз), что может наблюдаться при НАСГ [59; 105].

На сегодняшний день разработан ряд тестов, позволяющих оценить степень выраженности гистологических изменений печени при НАЖБП без выполнения биопсии. Так, к ним относятся неинвазивные шкалы NAFLD fibrosis score и BARD. Расчет по первой методике производится с использованием математической формулы [141]. Значение по шкале NAFLD fibrosis score, равное 1,455 и ниже, позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени, показатель от 1,455 до 0,675 – предположить наличие фиброза до F3 стадии по METAVIR, а показатель более 0,676 свидетельствует в пользу F3-F4 стадии [24].

Шкала BARD включает в себя следующие показатели: Отношение АСТ/АЛТ более 0,8, соответствующее 2 баллам; ИМТ более 28 кг/м^2 , равное 1 баллу; наличие

сахарного диабета 2 типа, соответствующее 1 баллу. Количество баллов от 0 до 1 с высокой вероятностью указывает на отсутствие выраженного фиброза печени [127].

Следует отметить, что предложенные тесты позволяют лишь ориентировочно предположить наличие или отсутствие фиброза печени и не предназначены для его стадирования при НАЖБП.

Неинвазивный метод диагностики фиброза печени при НАЖБП, FibroTest, был предложен в 2006 году компанией BioPredictive [100]. Данный метод исследования представляет собой комплекс расчетных тестов, позволяющий определить стадию фиброза при различных патологиях печени, в том числе, при НАЖБП [100, 105, 110]. FibroTest является расчетной формулой, включающей в себя следующие показатели: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин, а также возраст и пол пациента [111; 112]. Результат рассчитывается по формуле:

(1)

$$\begin{aligned} \text{FibroTest} = & 4,467 \cdot \log_{10} [\text{альфа-2-макроглобулин (г/л)}] - \\ & 1,357 \cdot \log_{10} [\text{гаптоглобин (г/л)}] + 1,017 \cdot \log_{10} [\text{ГГТП(МЕ/л)}] + 0,0281 \cdot [\text{возраст} \\ & (\text{лет})] + 1,737 \cdot \log_{10} [\text{билирубин (ммоль/л)}] + 1,184 \cdot [\text{аполипопротеин А1 (г/л)}] + \\ & 0,301 \cdot \text{пол (женский} = 0, \text{ мужской} = 1) - 5,540, \end{aligned}$$

где $\log_{10} [\text{альфа-2-макроглобулин (г/л)}]$ – логарифм значения альфа-2-макроглобулина, полученного по результатам биохимического анализа крови, по основанию логарифма, равному 10; $\log_{10} [\text{гаптоглобин (г/л)}]$ – логарифм значения гаптоглобина, полученного по результатам биохимического анализа крови, по основанию логарифма, равному 10; $\log_{10} [\text{ГГТП (МЕ/л)}]$ – логарифм значения гамма-глутамилтрансферазы, полученного по результатам биохимического анализа крови, по основанию логарифма, равному 10; $\log_{10} [\text{билирубин (ммоль/л)}]$ – логарифм значения билирубина общего, полученного по результатам биохимического анализа крови, по основанию логарифма, равному 10.

Результаты теста могут быть доступны сразу после получения данных биохимического анализа крови, что удобно в практическом применении. Сумма в баллах, полученная при расчете FibroTest, интерпретируется в системе оценки фиброза печени METAVIR [31]. Таким образом, с помощью FibroTest возможно диагностировать все стадии фиброза печени (Таблица 1).

Таблица 1 – Шкала фиброза печени по METAVIR

Гистологическая характеристика биопсийного материала печени	Стадия фиброза печени по METAVIR
Нет фиброза	F0
Портальный фиброз без вовлечения перегородок (септ)	F1
Портальный фиброз с вовлечением нескольких перегородок (септ)	F2
Портальный фиброз с вовлечением множества перегородок, но без цирроза	F3
Цирроз печени	F4

Также возможна интерпретация данных FibroTest в системах Knodell и Ishak [55; 115]. По результатам ряда исследований [100; 105], среди различных неинвазивных тестов для диагностики и оценки степени выраженности НАЖБП FibroTest обладает наибольшей точностью.

1.4 Лечение неалкогольной жировой болезни печени

Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени предложен алгоритм ведения пациентов с НАЖБП. Основным его направлением признано лечение ожирения [11; 150].

Основными целями лечения НАЖБП являются предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночно-клеточной недостаточности, уменьшение выраженности стеатоза и стеатогепатита [34; 71], а также снижение кардиометаболического риска [131; 132]. Консервативное лечение НАЖБП, в первую очередь, направлено на снижение массы тела [20]. Уменьшение веса на 5-10% от исходного способствует выраженному снижению риска развития сопутствующих заболеваний, в том числе, и НАЖБП. При этом основой терапевтического подхода лечения ожирения является соблюдение диеты и режима дозированных физических нагрузок. Питание при ожирении должно быть антиатерогенным и сбалансированным с ограничением жиров до 25-30% от суточной калорийности. «Золотым стандартом» признана средиземноморская диета, основой которой являются растительная пища и морепродукты, обладающие антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [11].

Также ряд лекарственных препаратов используются в лечении НАЖБП. Данные исследований [65; 134] демонстрируют эффективность орлистата (тетрагидролипостатина) в отношении снижения уровней трансаминаз, липидов, нормализации показателей углеводного обмена, а также уменьшения стеатоза печени. Он представляет собой специфический, длительно действующий ингибитор желудочной и панкреатической липаз, эффект которого заключается в снижении расщепления и всасывания жиров пищи примерно на 30 % [142; 149]. Тем не менее, орлистат имеет побочные эффекты со стороны органов пищеварения, в частности – маслянистые выделения с газами и калом и изменение характера каловых масс, тенезмы, недержание стула, что ограничивает его применение в терапии ожирения и НАЖБП [149].

Ряд средств для лечения СД2 также могут использоваться с целью снижения массы тела и регресса признаков НАЖБП [17; 36; 60]. Их использование обусловлено ключевой ролью компенсаторной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в развитии ожирения [64; 113]. Так, метформин эффективен в отношении снижения массы тела при условии соблюдения гипокалорийного питания [60]. Также было показано, что ингибиторы дипептидил-

пептидазы-4 могут способствовать устранению оксидативного стресса и воспаления в печени. Ряд работ свидетельствует об эффективности применения агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 в лечении ожирения [126]. Так, на фоне приема семаглутида отмечено значимое снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка и трансаминаз, однако требуются дальнейшие исследования для оценки влияния этих средств на гистологические характеристики НАЖБП [102]. Агонисты PPAR-гамма-рецепторов, производные тиазолидиндиона, в ряде исследований продемонстрировали свою эффективность в устранении признаков НАЖБП, однако эти препараты имеют ряд побочных эффектов, таких как умеренная анемия, гепатотоксичность, задержка жидкости и связанное с этим явлением увеличение массы тела, а также повышение риска рака мочевого пузыря. Кроме того, ряд авторов [17; 29; 126] отмечает, что антидиабетические средства не оказывают истинного влияния на морфологические изменения печени при НАЖБП. Также имеется ряд значимых побочных эффектов, ограничивающих их применение [17; 64].

Терапия эссенциальными фосфолипидами способствует снижению уровня трансаминаз при НАЖБП. Однако значимых различий в выраженности гистологических проявлений на фоне терапии этими препаратами по сравнению с плацебо не отмечалось [48], как и при приеме статинов, обладающих также гепатотоксическим эффектом [116]. Показано стабилизирующее действие расторопши пятнистой плодов экстракта в отношении мембраны гепатоцитов, а также ингибирование дистрофических и индукция регенеративных механизмов в печени. Препарат содержит в себе 4 основных флавонолигнанов (изосилибины А и В, силибины А и В, силикристин и силидианин) и обладает противовоспалительными, антиоксидантными, и антифибротическими свойствами, однако его эффективность в отношении устранения признаков НАЖБП изучена недостаточно [120]. Альфа-токоферола ацетат, характеризующийся антиоксидантным действием, неэффективен в отношении устранения гистологических признаков фиброза печени и способствует

увеличению смертности, частоты геморрагического инсульта и рака предстательной железы [21; 85; 93].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает гипохолестеринемическим действием и способствует повышению основного обмена, что актуально при НАЖБП и метаболическом синдроме [3; 122]. Обетихолевая кислота, не зарегистрированная в Российской Федерации, имеет доказанную эффективность в лечении НАСГ, однако обладает негативным эффектом в виде дозозависимого зуда [153]. Ряд исследований свидетельствует об эффективности применения препаратов, имеющих в своей основе штаммы *Streptococcus*, *Thermophilus* и некоторые виды *Bifidobacterium*, в терапии НАЖБП, однако требуются дальнейшие исследования для оценки их влияния на гистологические характеристики НАЖБП [83].

Антифибротические фармакологические агенты также рассматриваются в контексте терапии НАЖБП [26; 53; 68; 121]. Глицирризиновая кислота (ГК), обладающая антифибротическим эффектом, вызывает блок ассоциированного с литохолевой кислотой и альфа-нафтил изоцианатом повреждения печени, а также обладает антиоксидантной активностью, взаимодействует с прооксидантом простагландином E2 и подавляет экспрессию РНК проколлагена I и III типов [143]. Ценикривирок (*cenicriviroc*), антагонист С-С хемокиновых рецепторов 2-го и 5-го типов (CCR2 и CCR5), обеспечивает хемотаксис моноцитов в очаг воспаления и модулирует активность иммунных клеток, а также обладает антифибротическим действием [58]. Ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы 1 и 2 GS-0976 (фирсоколат) активно изучается в рамках терапии НАСГ [126]. Он тормозит продукцию жирных кислот, при этом данный механизм реализуется за счет ингибирования изоформ ключевого фермента синтеза малонила-КоА, ингибирования липогенеза *de novo* и регресса стеатоза в печени [19]. Ингибитор регулирующей апоптотические сигналы киназы 1, селонсертиб, который также изучался в рамках терапии НАЖБП, не продемонстрировал эффективности [82]. Цилофексор, нестероидный агонист фарнезоид X-ассоциированного рецептора, способствует устранению признаков стеатоза, снижению показателей холестаза и трансаминаз у пациентов с НАСГ [84],

что определило перспективность дальнейшего тестирования этого медикаментозного средства как в монотерапии, так и в комбинации с фирсокостатом и семаглутидом, которая получила название альдафермин (aldafermin) [106]. Проводится изучение элафибранора, двойного агониста активируемых пероксисомными пролифераторами альфа- и дельта-рецепторов (PPAR α и PPAR δ), в терапии НАЖБП, который способствует устранению инсулинорезистентности и нормализации липидного спектра крови [44; 96]. Однако на фоне терапии отмечается повышение креатинина в плазме, что ограничивает его применение у пациентов с патологией почек [96].

Сароглитизар, двойной агонист активируемых пероксисомными пролифераторами альфа- и дельта-рецепторов (PPAR α и PPAR δ), продемонстрировал снижение уровня трансаминаз, экспрессии провоспалительных факторов, а также замедление прогрессирования фиброза [44]. Однако данные медикаментозные средства находятся на стадии изучения и требуют пристальной оценки наличия негативных последствий их применения [80; 90; 96; 106; 117; 120]. Ресметиром, селективный агонист бета-рецепторов трийодтиронина (TR β), приводит к снижению депонирования жиров в печени. Также использование экспериментального VK2809, еще одного тиреомиметика, сопровождается регрессом жировой инфильтрации печени. Трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор некроза опухоли альфа (TNF α) запускают процессы воспаления и индуцируют фиброз, в том числе, в паренхиме печени, что обуславливает актуальность изучения их ингибиторов в рамках терапии НАЖБП. Однако системное ингибирование TGF- β 1 увеличивает риск неоплазии, что необходимо учитывать при создании препаратов с данным механизмом действия [68]. Pegbelfermin (BMS-98986036, PEG-FGF21), агонист фактора роста фибробластов, продемонстрировал снижение уровня трансаминаз и устранение признаков стеатоза печени у пациентов с НАСГ. Однако появление тяжелой депрессии, суицидальных попыток и потенциальный риск онкогенеза печени ограничивает дальнейшее изучение препарата [117].

Таким образом, большинство имеющихся лекарственных препаратов, предлагаемых в рамках консервативной терапии НАЖБП, обладают рядом побочных свойств и имеют недостаточную эффективность, а инновационные фармакологические средства пока находятся на разных этапах исследования.

Это определяет актуальность изучения хирургических методов лечения НАЖБП, к которым относятся бариатрические вмешательства [27; 39; 41].

Бариатрическая хирургия является общепризнанным методом лечения ожирения [11; 125]. Доказано, что она не только способствует значительной и устойчивой потере массы тела, но и улучшает течение сопутствующих ожирению патологий, к которым также относится НАЖБП [54; 66]. Однако вопрос роли бариатрических вмешательств в лечении этого заболевания находится на стадии изучения, а результаты немногочисленных исследований крайне противоречивы [74; 78]. По данным большинства работ [72; 78], снижение массы тела после операции способствует улучшению течения и нередко устранению признаков НАЖБП.

Ряд специфических патофизиологических механизмов, таких как снижение инсулинорезистентности и угнетение поступления в кровь свободных жирных кислот на фоне уменьшения массы тела, опосредуют эффект бариатрических вмешательств на НАЖБП [81; 86; 89]. Благодаря стабилизации уровня глюкозы в крови, ввиду разрешения инсулинорезистентности [92; 103], отмечается редукция цитолитического синдрома и восстановление синтеза гликогена в печени [104; 145; 146].

Также показано, что факторами, влияющими на устранение признаков НАЖБП после хирургического вмешательства, являются снижение уровня провоспалительных цитокинов [33; 130], повреждающих паренхиму печени, регресс хронического воспаления и изменение секреции фактора роста фибробластов 21 [133; 141; 147].

Рядом авторов показано, что частота устранения проявлений НАЖБП после бариатрических вмешательств составляет 70–85 % случаев [39]. По результатам

оценки действия различных типов бариатрических операций на НАЖБП показано, что ЛПРЖ оказывает положительное влияние на течение этого заболевания [43; 107; 119; 144]. Эффект данной операции опосредован значительным снижением массы тела, а также воздействием на механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования НАЖБП, в том числе, дислипидемию и нарушение углеводного обмена.

Также отмечено, что ЛЖШ обладает высокой эффективностью в лечении НАЖБП при ожирении, в том числе при НАСГ и первой стадии фиброза печени [70; 123; 124].

По данным исследования [61], лапароскопическое билиопанкреатическое шунтирование (ЛБПШ) высокоэффективно в отношении регресса НАЖБП. После лапароскопического регулируемого бандажирования желудка (ЛРБЖ) наблюдается улучшение течения этой патологии [39].

Отмечено, что бариатрические вмешательства оказывают влияние на такие патоморфологические характеристики НАЖБП, как стеатоз, стеатогепатит и фиброз печени и демонстрируют значительную эффективность в отношении их устранения. Показано значимое снижение показателя NAS, исчезновение балонной дистрофии и лобулярного воспаления при НАЖБП после бариатрических операций [39; 41; 43].

Таким образом, проблема диагностики и лечения НАЖБП все еще остается недостаточно изученной. Имеющиеся данные литературы зачастую противоречивы, а объем научных работ недостаточен, что определяет необходимость проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе выводов, заключений и рекомендаций, представленных в работе, лежит анализ результатов клинических, лабораторных, инструментальных и

патоморфологических исследований, проведенный с использованием статистических методов обработки.

При выполнении исследования основывались на рекомендациях Международной Федерации хирургии ожирения и метаболических нарушений (IFSO), Европейской ассоциации бариатрических хирургов и Российских Национальных рекомендациях по бариатрической хирургии [6; 86].

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.1 Клинический материал и построение исследования

В данном проспективном, когортном, нерандомизированном исследовании приняли участие 120 человек (70 (58,3 %) женщин, 50 (41,7 %) мужчин).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст старше 18 лет (Me [Q1–Q3] – 38 [34–44] лет);
- 2) ИМТ более 40 кг/м² или равный 35–40 кг/м² при наличии сопутствующих ожирению заболеваний, в том числе, сахарного диабета II типа, патологий сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, синдрома обструктивного апноэ сна (Me [Q1–Q3] – 41,52 [39,92–44,52] кг/м²);
- 3) гистологически подтвержденная (при проведении интраоперационной биопсии печени) НАЖБП.

ИМТ рассчитывали по стандартизированной формуле [6]:

(2)

$$I = m/h^2,$$

где I – ИМТ; m — масса тела, кг; h — рост, м.

За единицы измерения приняты кг/м². ИМТ до 18,5 кг/м² считали дефицитом массы тела, от 18,5 до 24,9 кг/м² принимали за норму, избыточной массу тела считали при ИМТ, равном 25–29,9 кг/м². Если же показатель превышал данное значение, это расценивалось как ожирение, при этом к первой степени относили ИМТ в пределах 30–34,9 кг/м², ко второй степени – 35–39,9 кг/м² и к третьей степени (морбидным ожирением) – ИМТ более 40 кг/м² [6].

Критерии не включения в исследование:

- 1) несоответствие критериям включения;
- 2) злоупотребление алкоголем в анамнезе (использовали опросник CAGE);
- 3) подтвержденный хронический вирусный гепатит (В, С);
- 4) применение препаратов, обладающих гепатотоксическим действием (антибиотики, противовирусные препараты, антиэстрогены, комбинированные оральные контрацептивы при условии их употребления в течение последнего месяца);
- 5) наличие состояний, не позволяющих провести бариатрическое вмешательство (обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, онкологические заболевания, беременность, лактация);
- 6) наличие тяжелых психических расстройств.

Критерии исключения из исследования:

- 1) злоупотребление алкоголем в послеоперационном периоде;
- 2) применение препаратов, обладающих гепатотоксическим действием в послеоперационном периоде (антибиотики, противовирусные препараты, антиэстрогены, комбинированные оральные контрацептивы);
- 3) отказ от подписания информированного согласия на проведение исследования;

4) интраоперационное выявление заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной зоны, что делает невозможным выполнение бариатрического вмешательства;

5) Низкая комплаентность пациента, неготовность к проведению контрольных исследований по объективным и необъективным причинам.

Отбор пациентов осуществляли следующим образом: исходно было отобрано 777 больных, которым планировалось бариатрическое оперативное вмешательство в 2014–2017 годах. Выбор операции осуществлялся не рандомизированно, с учетом целого ряда исходных факторов, в том числе, наличия у пациента проявлений метаболического синдрома (дислипидемии, нарушений углеводного обмена, гипертонической болезни) и их выраженности, наличия и частоты возникновения изжоги, характера пищевых предпочтений, готовности к пожизненному приему поливитаминовой терапии. Так, при минимальных проявлениях метаболического синдрома, отсутствии у пациента частых приступов изжоги, а также приверженности к сладкому, не готовности к постоянному приему поливитаминовых добавок отдавали предпочтение выполнению лапароскопической продольной резекции желудка (ЛПРЖ). При значительной выраженности метаболического синдрома, готовности к регулярному приему поливитаминов, а также у «сладкоежек» выбор делали в пользу ЛМЖШ, а, при наличии постоянных приступов изжоги – ЛЖШ.

У 477 (61,4%) человек, по данным предоперационного обследования (УЗИ печени, биохимические показатели крови – АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин и его фракции, липидограмма), имелись косвенные признаки НАЖБП. Этим пациентам выполняли биопсию печени во время бариатрической операции, по результатам которой диагноз НАЖБП гистологически был подтвержден у 120 (25,2 %) пациентов. Эти субъекты были включены в исследование.

Участники исследования были разделены по группам в зависимости от выполненного хирургического вмешательства:

1 группа: пациенты, которым выполняли ЛПРЖ (n=64, 53,3 %). Из них было 33 (51,6 %) женщины и 31 (48,4 %) мужчина.

2 группа: пациенты, которым выполняли лапароскопическое желудочное шунтирование по Ру (ЛЖШ) (n=26, 21,7 %). Из них было 17 (65,4 %) женщин и 9 (34,6 %) мужчин.

3 группа: пациенты, которым выполняли мини-желудочное шунтирование (ЛМЖШ) (n=30, 25 %). Из них было 20 (66,7 %) женщин и 10 (33,3 %) мужчин. Пациенты в группах были сопоставимы по исходному ИМТ.

При сравнении результатов наблюдения также использовалось разделение пациентов по возрастному критерию в пределах отдельных групп на лиц от 18 до 44 лет и от 45 до 62 лет, основанное на классификации возрастов ВОЗ. Распределение участников по полу, возрасту и типу операции приведено в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение оперированных по полу, возрасту и типу операции, n

Показатель	Возраст, лет				Всего		Итого
	до 45		старше 45				
Пол	Ж	М	Ж	М	Ж	М	–
ЛПРЖ	20	29	13	2	33	31	64
ЛЖШ	7	4	10	5	17	9	26
ЛМЖШ	8	7	12	3	20	10	30

В Таблице 3 приведена характеристика сформированных групп по типам проведенных операций.

Таблица 3 – Характеристика сформированных групп по типам операций, n

Показатель	Тип операции			Итого пациентов по типам операций
	ЛПРЖ	ЛЖШ	ЛМЖШ	
Мужчины	31	9	10	50
Женщины	33	17	20	70
Всего	64	26	30	120

При анализе распределения участников исследования было установлено, что группа ЛПРЖ являлась самой многочисленной. Группы ЛМЖШ и ЛЖШ были сопоставимы между собой.

Исследование было выполнено на базе лечебного учреждения Санкт-Петербурга АО «Медицинский Центр РАМИ». К моменту начала исследования выполняющем все бариатрические вмешательства в данном проекте хирургом была полностью пройдена кривая обучения по каждому из видов операций. Срок наблюдения составил 24 месяца, промежуточными контрольными периодами явились 3, 6, 12, 18 месяцев и 2 года после операции. Полностью завершили двухлетнее наблюдение 105 (87,5 %) пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Число пациентов всех групп в разные периоды наблюдения, n

Срок наблюдения	Тип вмешательства		
	ЛПРЖ	ЛЖШ	ЛМЖШ
Исходно	64	26	30
3 месяца	64	25	30
6 месяцев	63	25	29
12 месяцев	60	26	29
18 месяцев	59	23	27
24 месяца	58	23	24

2.2 Этапы исследования

Исследование состояло из следующих этапов: на первом этапе исходно всем пациентам был выполнен спектр лабораторно-инструментальных тестов – рутинные лабораторные исследования, биохимические показатели крови (АЛТ, АСТ, амилаза, креатинин, мочеви́на, общий белок, ЩФ, ГГТП, общий билирубин и его фракции, альбумин, глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c), С-пептид, инсулин, индекс НОМА, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА), ТГ, общий холестерин (ОХС)), коагулограммы (протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО)), определение маркеров вирусных гепатитов для исключения вирусного характера поражения печени, УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Референсными были приняты стандартные диапазоны значений [11]. Расчет индекса ИР (индекс НОМА) осуществляли по формуле (3), а референсные значения были стандартными [11]:

(3)

$$\text{НОМА} = (\text{уровень глюкозы (ммоль/л)} \cdot \text{уровень инсулина (мкМЕ/мл)}) / 22,5.$$

Во время выполнения УЗИ определяли размеры печени, эхоплотность, звукопроводимость, оценивали структуру, толщину долей, сосудистый рисунок и состояние желчных протоков. Следующие показатели позволяли предположить наличие у пациента НАЖБП [11]:

1) повышение в крови уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), ГГТП, ЩФ, общего билирубина, высокий уровень ТГ и низкий – ЛПВП;

2) признаки НАЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости – диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и (или) подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала и более высокая эхогенность печени по сравнению с корковым веществом почек.

Пациенты с выявленными по данным лабораторно-инструментального тестирования косвенными признаками НАЖБП были отобраны для выполнения интраоперационной биопсии печени во время бариатрического вмешательства. На основании гистологического исследования, выполнявшегося с привлечением специалиста-патоморфолога, устанавливали диагноз НАЖБП и производили отбор пациентов в исследование. С помощью неинвазивного метода FibroTest по стандартизированной формуле (1) был рассчитан показатель, характеризующий наличие и выраженность фиброза печени. Все исследования выполняли строго натощак, после ночного периода голодания не менее 12 ч. Накануне исключали повышенные психоэмоциональные и физические нагрузки (спортивные тренировки), прием алкоголя. Результаты FibroTest были переведены в систему METAVIR по принятым соотношениям (Таблица 1). Данные FibroTest исходно были сопоставлены с результатами интраоперационной биопсии печени у каждого пациента, и был высчитан показатель их корреляции.

На втором этапе в контрольные точки наблюдения (через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца) повторяли комплекс лабораторно-инструментальных тестов, производился расчет FibroTest. Показатель HbA1c контролировали 1 раз в 3 месяца. Также выполняли оценку антропометрических показателей, динамики процента EBMIL (% Excess Body Mass Index Loss – процент потери избыточной массы тела), при этом последний рассчитывали по стандартной формуле [27].

При оценке динамики течения НАЖБП в послеоперационном периоде повышение значения FibroTest расценивали как ее усугубление, а его снижение – как признак улучшения течения заболевания. Рост значений АЛТ и АСТ в 3 и более раз от нормы расценивали как проявление НАСГ, а их снижение – как положительную динамику [11]. Увеличений показателей ЩФ, ГГТП, билирубина расценивали как усугубление признаков холестаза при НАЖБП, а их снижение – как уменьшение его выраженности. Ультразвуковыми признаками устранения критериев НАЖБП считали регресс диффузной гиперэхогенности паренхимы печени и неоднородности ее структуры, нормальную четкость сосудистого рисунка, отсутствие дистального затухания эхо-сигнала. Частичной ремиссией

сахарного диабета II типа считали клиническую ситуацию, при которой уровень HbA1c достиг 6–6,5 % в течение 1-го послеоперационного года при сохранении приема пероральных сахароснижающих препаратов или инсулина в скорректированной дозировке [22]. Полной ремиссией считали достижение значения HbA1c менее 6% в течение первого послеоперационного года с редукцией потребности в приеме гипогликемической терапии. Стойкой ремиссией сахарного диабета II типа считали нормальный показатель HbA1c на протяжении 5 лет после операции [36].

Участники исследования наблюдались гастроэнтерологом, по согласованию с которым определяли показания к проведению и коррекции консервативной гепатотропной терапии. Пациентов с сахарным диабетом II типа и нарушением толерантности к глюкозе курировал эндокринолог с целью коррекции сахароснижающей терапии [154].

В работе была изучена зависимость динамики НАЖБП по FibroTest от типа вмешательства, процента EBMIL, ИМТ, возраста, уровней других биохимических показателей пациентов, в том числе, критериев углеводного обмена, для выявления параметров, влияющих на течение заболевания после операции. Была выполнена оценка частоты послеоперационных осложнений, в том числе печеночно-клеточной, нутритивной недостаточности, проявлений НАСГ, а также хирургических и иных негативных последствий. Все осложнения оценены по классификации Clavien-Dindo [46]. Частоту развития осложнений оценивали в зависимости от типа операции, выраженности НАЖБП исходно, биохимических показателей, процента EBMIL, возраста и ИМТ с целью выявления факторов, предрасполагающих к развитию негативных последствий после бариатрического вмешательства. Анализ уровня летальности производили в течение всего периода наблюдения.

На третьем, описательном, этапе исследования осуществляли систематизацию, сравнение и анализ полученных в до- и послеоперационном периоде данных и производили статистический анализ. Результаты сравнивали в

динамике в пределах одной группы, между отдельными видами вмешательств, а также по возрастному критерию (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Основные этапы исследования

Основным критерием эффективности вмешательств на НАЖБП было снижение показателя FibroTest и стадии фиброза печени по METAVIR на 1 порядок и более соответственно спустя 12 месяцев после операции по сравнению с исходными данными, сохранение результатов в отдаленном послеоперационном периоде (через 24 месяца после вмешательства), а также оценка его динамики в остальные контрольные точки наблюдения. Дополнительными критериями эффективности считали снижение на 12-м месяце наблюдения показателей

трансаминаз, ГГТП, ЩФ, общего билирубина, ТГ и повышение ЛПВП по сравнению с исходными значениями, нормализацию размеров печени, регресс гиперэхогенности и неоднородности по данным УЗИ печени, снижение ИМТ, позитивные сдвиги в антропометрии (уменьшение объема груди, талии и бедер), достижение удовлетворительных значений процента EBMIL по сравнению с дооперационными данными и сохранение результатов в отдаленном периоде (через 2 года после операции).

2.3 Предоперационная подготовка и особенности применяемых в исследовании видов бариатрических вмешательств

Все пациенты перед проведением лабораторно-инструментальных обследований, консультаций и непосредственно операцией были в доступной форме проинформированы об особенностях применяемых методов, технических аспектах бариатрического вмешательства, интраоперационной биопсии печени и о возможных осложнениях всех манипуляций. Решение об оперативном лечении принимали в соответствии с заключением мультидисциплинарной команды специалистов в составе бариатрического хирурга, анестезиолога, терапевта, кардиолога, пульмонолога, гастроэнтеролога, эндокринолога, диетолога, психолога. В случае наличия сопутствующей соматической патологии пациент дополнительно был консультирован профильным специалистом с определением рисков выполнения хирургической интервенции в связи с имеющимся заболеванием.

Абсолютные и относительные противопоказания к выполнению бариатрической операции определяли согласно принятым рекомендациям [6]. Все пациенты соблюдали белковую диету в соответствии с рекомендациями гастроэнтеролога в течение 21 дня перед операцией. Во всех случаях проводили профилактику венозных тромбозных осложнений по стандартизованному протоколу (компрессионный трикотаж, медикаментозная профилактика эноксапарином натрия) и предоперационную антибиотикопрофилактику согласно

клиническим рекомендациям (амоксциллин/клавуланат 1,2 грамма внутривенно однократно) [14]. В процессе выполнения оперативного вмешательства применяли троакары различного диаметра, печеночный ретрактор, лапароскопы с прямой и боковой оптикой, оптический троакар, ультразвуковые ножницы, стандартные и удлиненные инструменты, сшивающие аппараты, кассеты с разнообразной высотой скобок (2,0, 2,5, 3,5 и 4,8 мм) и длиной картриджей (30, 45 и 60 мм). В процессе выполнения оперативного вмешательства применяли пятипортовой доступ в брюшную полость (Рисунок 2).

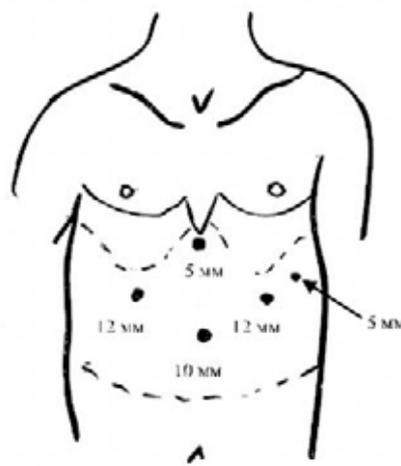


Рисунок 2 – Схема расстановки троакаров на бариатрической операции

Операцию ЛПРЖ выполняли по стандартной методике с использованием калибровочного зонда диаметром 36 Fr [14] (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Лапароскопическая продольная резекция желудка:
1 — сформированная желудочная трубка; 2 — резецированная часть желудка

Комбинированное вмешательство ЛЖШ осуществляли согласно методике Lontron в стандартном варианте с формированием алиментарной петли длиной 60 см и билиопанкреатической петли длиной 30 см [14] (Рисунок 4).

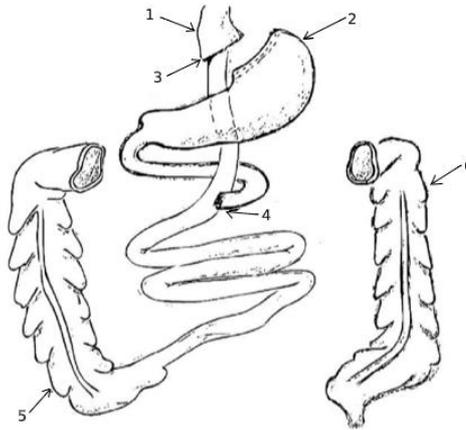


Рисунок 4 – Лапароскопическое желудочное шунтирование по Ру:
 1 — «маленький желудочек»; 2 — отключенная часть желудка;
 3 — гастроэнтероанастомоз; 4 — энтероэнтероанастомоз; 5 — восходящая ободочная кишка; 6 — нисходящая ободочная кишка

Выполнение ЛМЖШ производили по стандартной технологии с формированием билиопанкреатической петли длиной 150 см [14] (Рисунок 5).

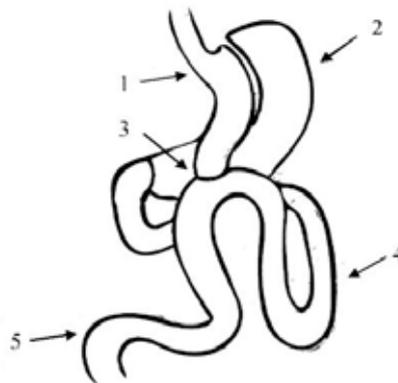


Рисунок 5 – Лапароскопическое мини-желудочное шунтирование:
 1 – сформированная желудочная трубка; 2 – оставленная часть желудка;
 3 – гастроэнтероанастомоз; 4 – приводящая петля; 5 – отводящая петля

Интраоперационную биопсия печени проводили с использованием лапароскопических биопсийных щипцов. Место взятия биопсийного материала коагулировалось для достижения биле- и гемостаза. Образцы субкапсулярных отделов печени подвергали обработке по общепринятой методике. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином-эозином и пикрофуксином по ван Гизону. Оценку биопсийного материала проводили по шкалам R. G. Knodell, METAVIR и Brunt [31; 35; 77].

2.4 Методы математико-статистического анализа

Обоснование размера выборки: Размер выборки определяли, исходя из представлений о минимальном количестве участников отдельных подгрупп, достаточном для выявления значимости различий с использованием непараметрических статистических тестов.

477 (61,4 %) участникам, которым планировалась бариатрическая операция, и у которых, по данным предоперационного обследования, были обнаружены косвенные признаки НАЖБП, выполнена биопсия печени, по результатам которой НАЖБП была подтверждена у 120 (25,2 %) пациентов. Статистическую обработку выполняли в лицензионной программе «Statistica 12» в русскоязычной версии (2015). При проведении статистического анализа использовали методы дескриптивной параметрической и непараметрической статистики [2; 4; 5]. В случае, если исходные данные имели нормальное распределение, применяли расчет t-критерия Стьюдента. При несоблюдении условия равенства (гомоскедастичности) дисперсий при сравнении выборочных средних величин использовали аналогичные методы непараметрической статистики [9]. Выполняли расчет T-критерия Вилкоксона, F-критерия Фишера, критериев Манна – Уитни, коэффициента корреляции Пирсона, коэффициента Спирмена [4]. Уровень статистической значимости был установлен как $\alpha=0,05$. Данные в описании

результатов были представлены как медиана с межквартильным интервалом (Ме [Q1–Q3]).

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВЛИЯНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ТИПОВ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

3.1 Полученные результаты влияния лапароскопической продольной резекции желудка на течение неалкогольной жировой болезни печени

Характеристика исследуемой группы. Из 120 человек, включенных в исследование, группу ЛПРЖ составили 64 (53,3 %) пациента. Из них женщин было 33 (51,6 %), мужчин – 31 (48,4 %). Пациентов до 45 лет было 49 (76,6 %), старше 45 лет – 15 (23,4 %). Исходные гистологические характеристики интраоперационного биопсийного материала в группе ЛПРЖ приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Гистологическая характеристика интраоперационного биопсийного материала печени у пациентов в группе ЛПРЖ

Гистологическая характеристика	Степень выраженности изменений	Абсолютное число n (%)
Стеатоз, %	Менее 33	46 (71,9)
	33–66	16 (25)
	66	2 (3,1)
Фиброз	F1	12 (18,8)
	F2	8 (12,5)
	F3	8 (12,5)
	F4	1 (1,6)

Продолжение Таблицы 5

Степень НАСГ	1 (мягкий НАСГ)	11 (17,2)
	2 (умеренный НАСГ)	6 (9,4)
	3 (тяжелый НАСГ)	2 (3,1)

У одного и того же пациента могли иметься признаки и стеатоза, и фиброза, и НАСГ. Гистологическая картина различных степеней фиброза печени по METAVIR показана на Рисунке 6.

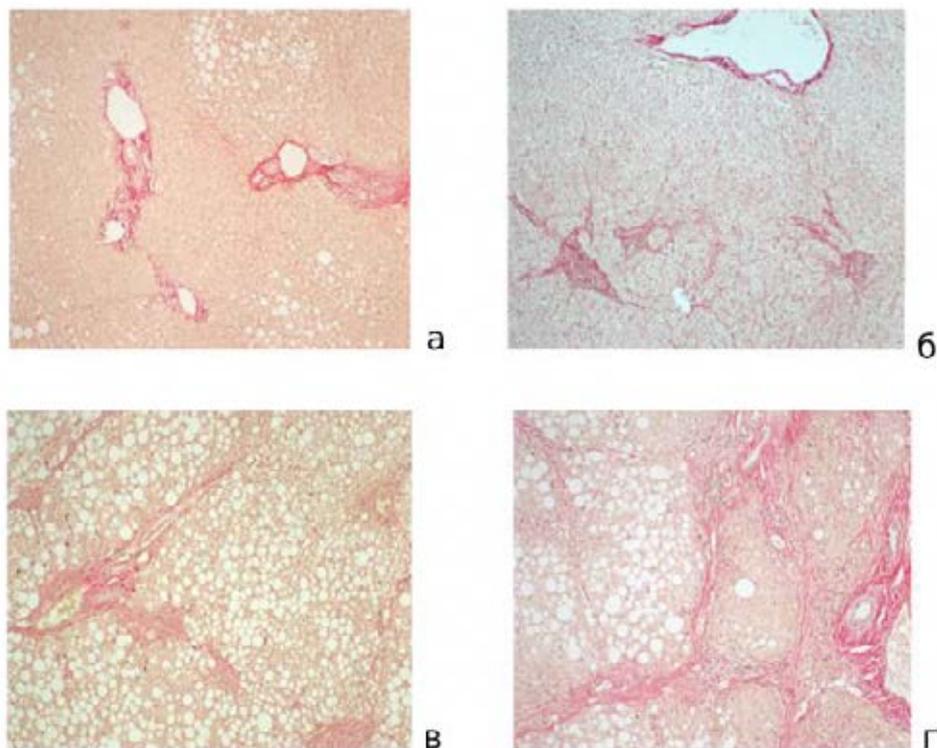


Рисунок 6 – Различные стадии фиброза печени по METAVIR (окраска по ван Гизону): *а* – FI; *б* – FII; *в* – FIII; *г* – FIV по METAVIR

На Рисунке 7 показано исходное распределение значений FibroTest в группе ЛПРЖ в соответствии со стадиями по METAVIR.

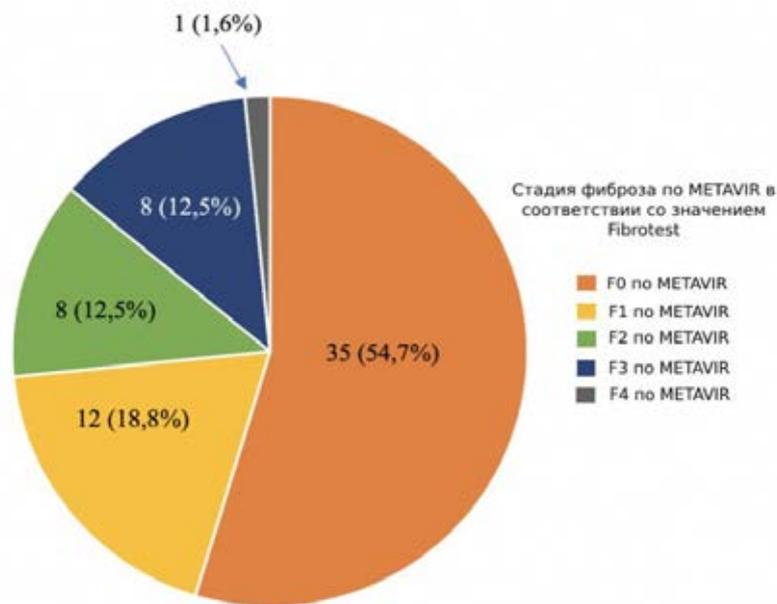


Рисунок 7 – Значения FibroTest

в соответствии со стадиями по METAVIR исходно в группе ЛПРЖ

Были отмечены высокие показатели корреляции данных FibroTest и исходных гистологических характеристик интраоперационного биопсийного материала по шкале METAVIR ($p < 0,0001$, коэффициент Спирмена).

В группе ЛПРЖ исходный ИМТ составил 40,88 [39,90–43,52] кг/м². У 14 (20%) участников исследования имелось исходное повышение АЛТ и АСТ, 47 (73,4%) – ГГТП, 12 (18,8%) – общего билирубина, 21 (32,8%) – ЩФ. У 54 (84,4%) пациентов отмечалось повышение ТГ и снижение ЛПВП. Исходно у 2 (3,2%) больных имелся установленный диагноз сахарного диабета II типа. Гликемия у всех пациентов группы составила 5,8 [5,0–6,8] ммоль/л, HbA1c – 5,7 [5,1–6,0]%, инсулин – 33 [22–38] мкМЕ/л, С-пептид – 1800 [1650–1920] пмоль/л, индекс НОМА – 2,8 [2,2–3,4]. Результаты УЗИ органов брюшной полости отражены в Таблице 6.

Таблица 6 – Исходные показатели лабораторно-инструментальных тестов у пациентов группы ЛПРЖ

Показатель	Критерий оценки									
	характеристики УЗИ печени			биохимические показатели						
	увеличение размеров	диффузная неоднородность	гиперэхогенность	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	ГГТП, Е/л	общий билирубин, мкмоль/л	ЩФ, Е/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, Ммоль/л
Значение показателя во всей группе	–	–	–	41,22 [25,12–43,7]	39,68 [23,70–41,09]	67,45 [47,13–83,4]	23,89 [10,01–29,76]	143,79 [75,11–181,9]	2,09 [1,89–2,61]	0,43 [0,39–0,55]
Доля участников группы с показателем, отличным от нормы, %	71,9	95,3	93,8	20	20	73,4	18,8	32,8	84,4	84,4

У 1 (1,6 %) пациента при проведении УЗИ были выявлены признаки цирроза печени (уменьшение печени в размерах, выраженная неоднородность структуры печени, множественные гипер- и гипозоногенные очаги, нечеткость сосудистого рисунка, неровный край печени, признаки портальной гипертензии – расширение воротной вены более 1,5 см, селезеночной вены до 1 см). Не было выявлено признаков асцита. У этого больного наблюдалось снижение уровня альбумина до 36 г/л, удлинение протромбинового времени до 19 с и повышение МНО до 1,5. По результатам ФГДС, отсутствовали признаки варикозно расширенных вен пищевода. На дооперационном этапе пациент получал консервативную терапию по согласованию с гастроэнтерологом. Были достигнуты уровень альбумина, соответствующий референсным значениям, снижение протромбинового времени и МНО. Был проведен консилиум совместно с бариатрическим хирургом, гастроэнтерологом-гепатологом, терапевтом, анестезиологом, в ходе которого установлено, что состояние пациента стабильно, выполнение оперативного вмешательства возможно, абсолютные противопоказания к выполнению операции отсутствуют. Все остальные пациенты также были консультированы гастроэнтерологом. По данным объективного осмотра, у 46 (71,9%) пациентов отмечалось умеренное увеличение печени (+1 см от реберной дуги – у 36 (56,3%), +2 см от реберной дуги – у 10 (15,6%), край печени был закруглен у 64 (100%)

человек). Предъявляли жалобы на периодический дискомфорт в правом подреберье 10 (15,6%) участников исследования.

Динамика показателей FibroTest в группе ЛПРЖ. В послеоперационном периоде через 3 месяца отмечалось усугубление биохимических критериев НАЖБП. Данные изменения увеличились к 6 месяцам, в том числе, у всех пациентов увеличилось значение FibroTest ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона). Через 12 месяцев после вмешательства в 42,2% случаев среднее значение FibroTest в группе ЛПРЖ достигло баллов, соответствующих нормальному диапазону, при этом отмечалось статистически значимое снижение по сравнению с исходными данными ($p = 0,03$, Т-критерий Вилкоксона). Через 2 года после вмешательства 7,8% субъектов имели повышение показателя FibroTest в динамике по отношению к значению через 12 месяцев без выхода за пределы достигнутого через 1 год диапазона. У остальных 92,2% значение теста оставалось на прежнем уровне. Различия между показателями FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после операции не достигли статистической значимости. Таким образом, можно было утверждать о сохранении положительного эффекта ЛПРЖ на показатель FibroTest (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели FibroTest после ЛПРЖ в разные периоды наблюдения

Показатель	Период наблюдения					
	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
Значение FibroTest у всей группы, n=64 (Me [Q1–Q3])	0,27 [0,22–0,28]	0,29 [0,24–0,30]	0,37 [0,34–0,50]	0,22 [0,09–0,29]	0,23 [0,10–0,29]	0,23 [0,10–0,29]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,06	<0,001	0,03	0,04	0,04
Значение FibroTest у пациентов с фиброзом исходно, n=29 (Me [Q1–Q3])	0,58 [0,44–0,65]	0,60 [0,45–0,67]	0,65 [0,50–0,68]	0,29 [0,24–0,33]	0,29 [0,24–0,34]	0,30 [0,24–0,35]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	-	0,08	<0,001	0,01	0,01	0,02

На Рисунке 8 отражена динамика FibroTest в группе ЛПРЖ, при этом число пациентов с баллами, соответствующими F0-стадии по METAVIR и F1, что трактуется как низкая стадия фиброза, значительно выросло через 12 месяцев после вмешательства по сравнению с данными исходно.

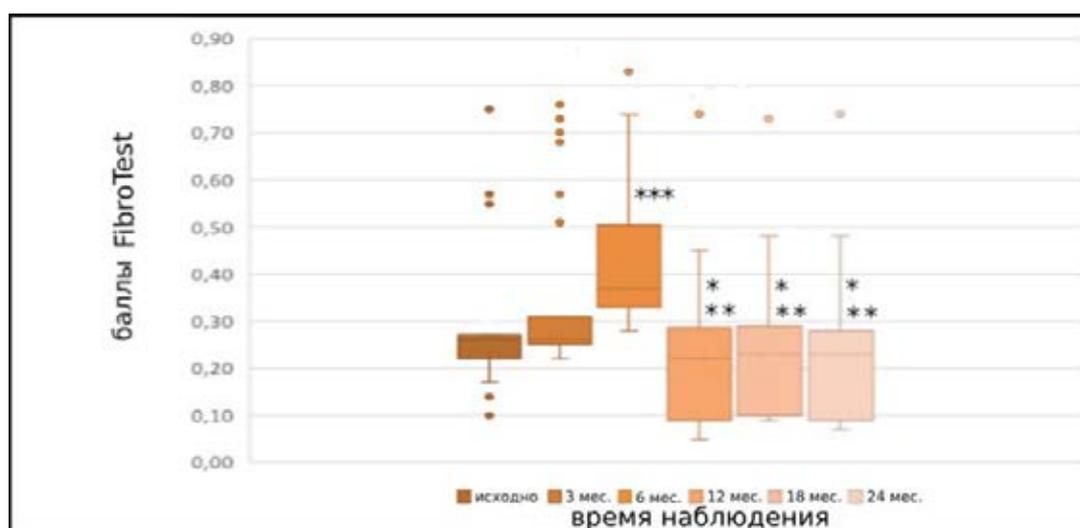


Рисунок 8 – Динамика значений FibroTest у всех пациентов группы ЛПРЖ
Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

На Рисунке 9 отражена динамика изменения показателей FibroTest у пациентов с фиброзом печени исходно. Отмечено значимое снижение стадии фиброза у этих пациентов через 1 год после операции ($p=0,03$, тест Вилкоксона). У пациента с циррозом печени (F4 по METAVIR) исходно за период наблюдения не отмечалось значимой динамики показателя FibroTest (Рисунок 9).

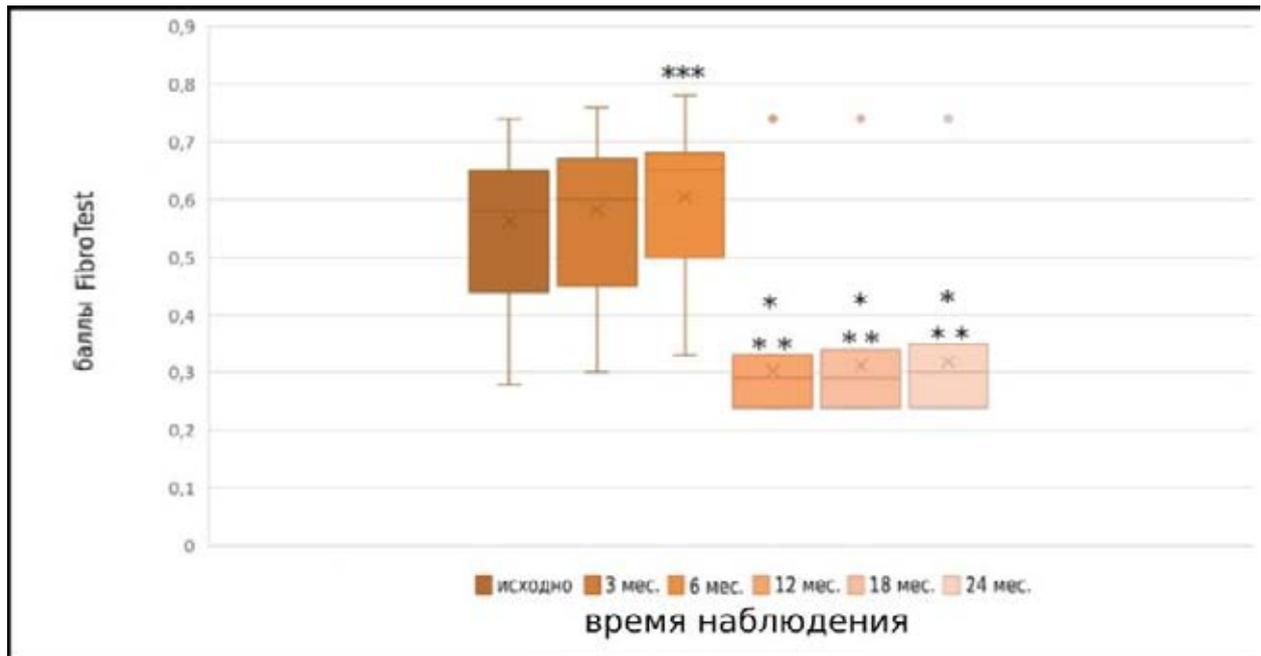


Рисунок 9 – Динамика значений FibroTest у пациентов группы ЛПРЖ с фиброзом печени исходно

Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

Операция ЛПРЖ продемонстрировала большую эффективность при исходных стадиях фиброза F0–F2 по METAVIR по сравнению с пациентами со стадиями F3–F4 по METAVIR ($t=24,32$, $p < 0,0001$, t-критерий Стьюдента). При этом при циррозе печени, соответствующем стадии F4 по METAVIR, вмешательство не продемонстрировало значимой эффективности влияния на показатель FibroTest. Также было отмечено, что пациенты с ИМТ более 40 кг/м^2 имели более высокие значения FibroTest через полгода после операции по сравнению с лицами с ИМТ до 40 кг/м^2 и в меньшем числе случаев достигали

нормального уровня FibroTest к 12 месяцам соответственно ($p=0,0015$, коэффициент корреляции Пирсона). По результатам сравнительной оценки динамики процента EBMIL и значений FibroTest не было обнаружено статистически значимой связи между этими показателями, как и между баллами FibroTest и изменениями показателей углеводного обмена (HbA1c, глюкоза крови, инсулин, С-пептид, индекс НОМА).

Динамика биохимических показателей крови и процента EBMIL в группе ЛПРЖ. Процент EBMIL через 1 год после ЛПРЖ составил 68,30 [58,67–78,77]%. Через 24 месяца данный показатель равнялся 65,01 [56,00–76,12]% ($p < 0,001$, по сравнению со значением через 3 месяца (0,37 [0,35–0,41]), тест Вилкоксона). У 2 (13,3%) человек наблюдался возврат массы тела в отдаленном периоде, и их процент EBMIL через 2 года составил 45,12 и 42,99 соответственно (Рисунок 10).

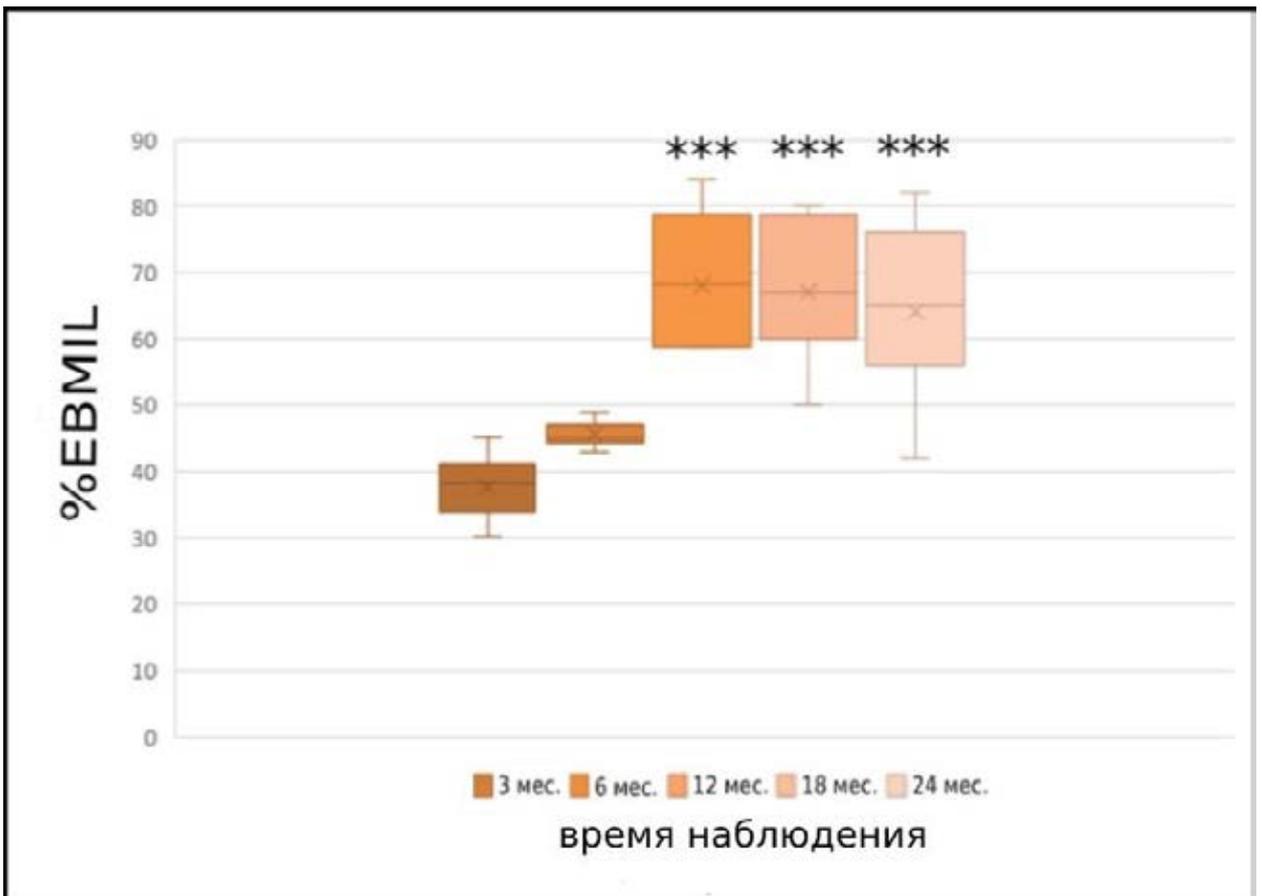


Рисунок 10 – Динамика значений процента EBMIL у пациентов группы ЛПРЖ

Примечание: *** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в со значением через 6 месяцев

Снижение веса сопровождалось следующими изменениями биохимических критериев НАЖБП. Через 3 месяца у всех участников исследования возросли сывороточные уровни АЛТ и АСТ. Они достигли максимума значений к 6 месяцам после ЛПРЖ ($p < 0,0001$, тест Вилкоксона). Через 12 месяцев в 79,7 % случаев средние уровни трансаминаз в группе ЛПРЖ нормализовались, при этом они были значимо ниже исходных ($p = 0,04$, тест Вилкоксона) (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели АЛТ, АСТ после ЛПРЖ в разные периоды наблюдения

Показатель	Период наблюдения					
	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
АЛТ, Е/л	41,22 [25,12–43,78]	102,79 [98,16–166,38]	133,79 [119,11–225,98]	31,02 [21,05–38,77]	30,66 [21,06–37,70]	31,00 [21,05–38,74]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,02	<0,001	0,04	0,04	0,04
АСТ, Е/л	39,68 [23,70–41,09]	100,33 [91,20–154,21]	122,17 [105,66–220,33]	31,45 [20,99–37,15]	31,22 [20,79–37,15]	31,15 [20,69–37,12]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,04	<0,001	0,04	0,04	0,04

На Рисунках 11; 12 отражена динамика трансаминаз после операции ЛПРЖ. Отмечено, что через 1 год после операции наблюдается значимое снижение АЛТ и АСТ по сравнению как с исходными данными, так и с показателями через полгода после вмешательства. Эффект хирургической интервенции на данный показатель сохраняется в отдаленном послеоперационном периоде (через 24 месяца).

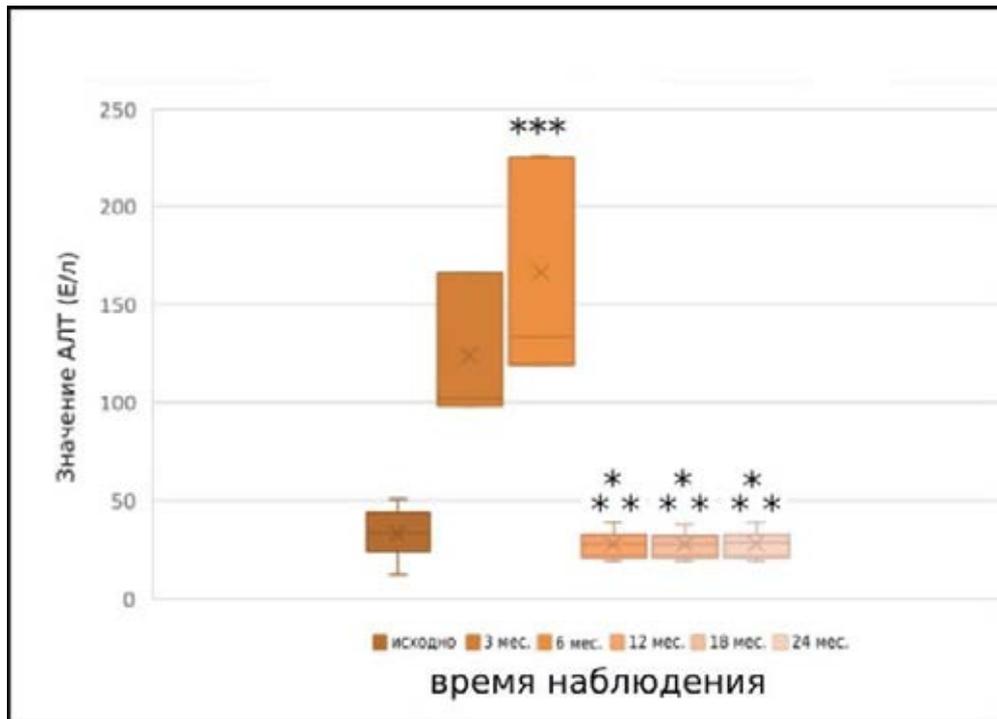


Рисунок 11 – Динамика значений АЛТ у пациентов группы ЛПРЖ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

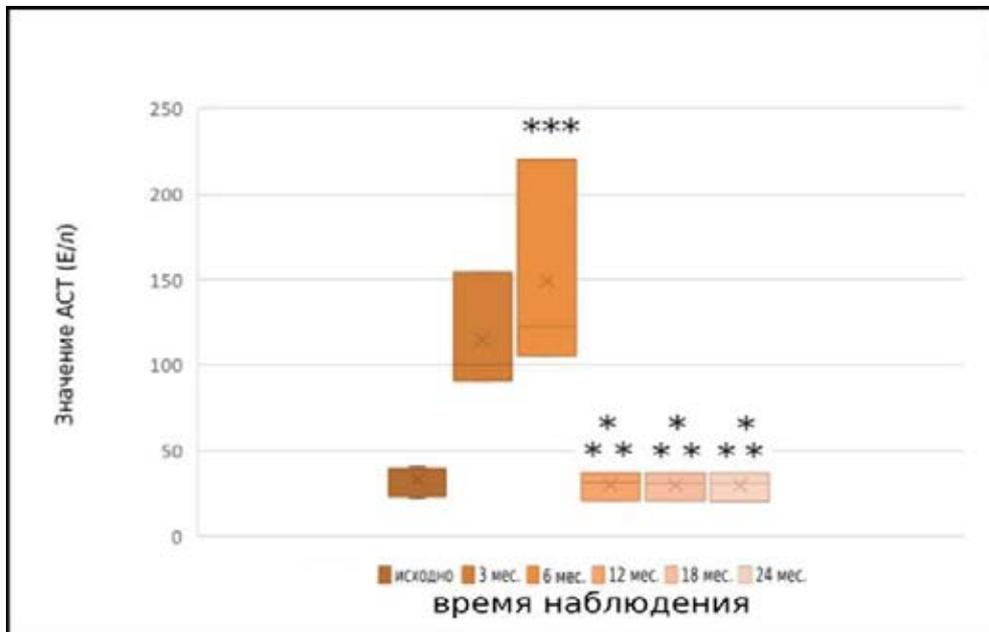


Рисунок 12 – Динамика значений АСТ у пациентов группы ЛПРЖ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

Схожие изменения были характерны для показателей холестаза. У 25% пациентов через 3 месяца после ЛПРЖ повысился уровень общего билирубина ($p=0,02$, тест Вилкоксона). Через 12 месяцев после вмешательства в 75% случаев средний показатель достиг диапазона нормальных значений, при этом различия в исходных данных и через 1 год не достигли статистической значимости (Рисунок 13).

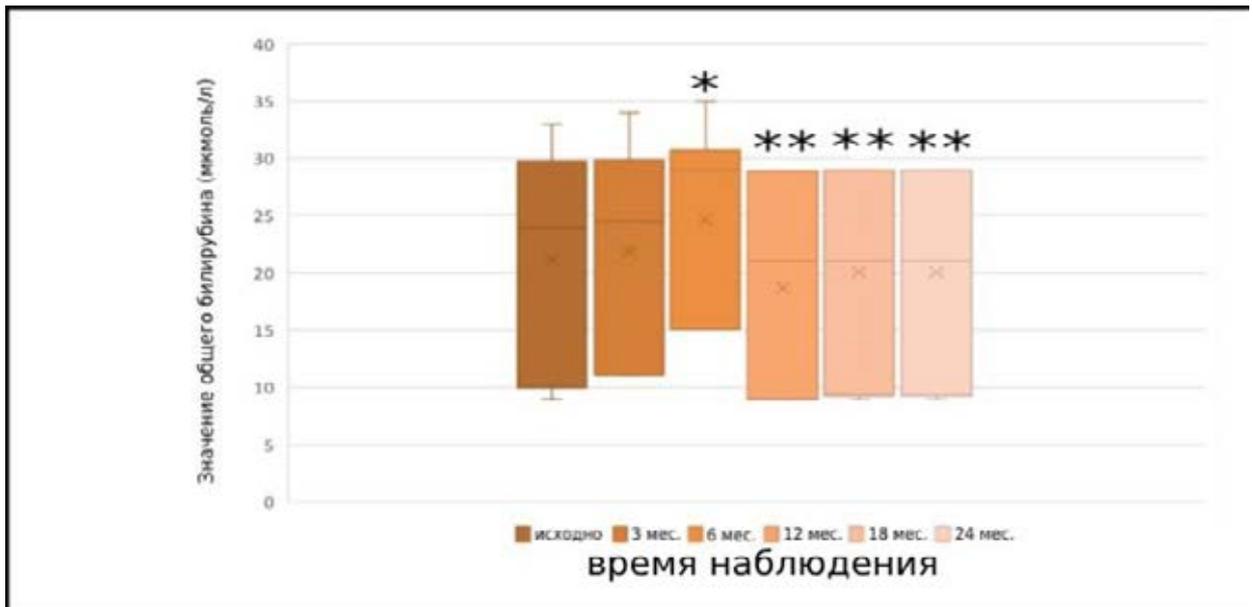


Рисунок 13 – Динамика значений общего билирубина у пациентов группы ЛПРЖ

Примечание: * – $p<0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p<0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

Через 3 месяца у 84,4% пациентов уровень ГТПП увеличился, а через 12 месяцев после ЛПРЖ среднее значение ГТПП в 76,6% случаев достигло нормы ($p=0,02$, тест Вилкоксона), при этом у 42,2% пациентов через 3 месяца было отмечено повышение ЩФ с достижением максимального значения к 6 месяцам, а через 1 год в 77,8% случаев средний показатель ЩФ достиг диапазона нормальных значений ($p=0,03$, тест Вилкоксона) (Рисунок 14;15).

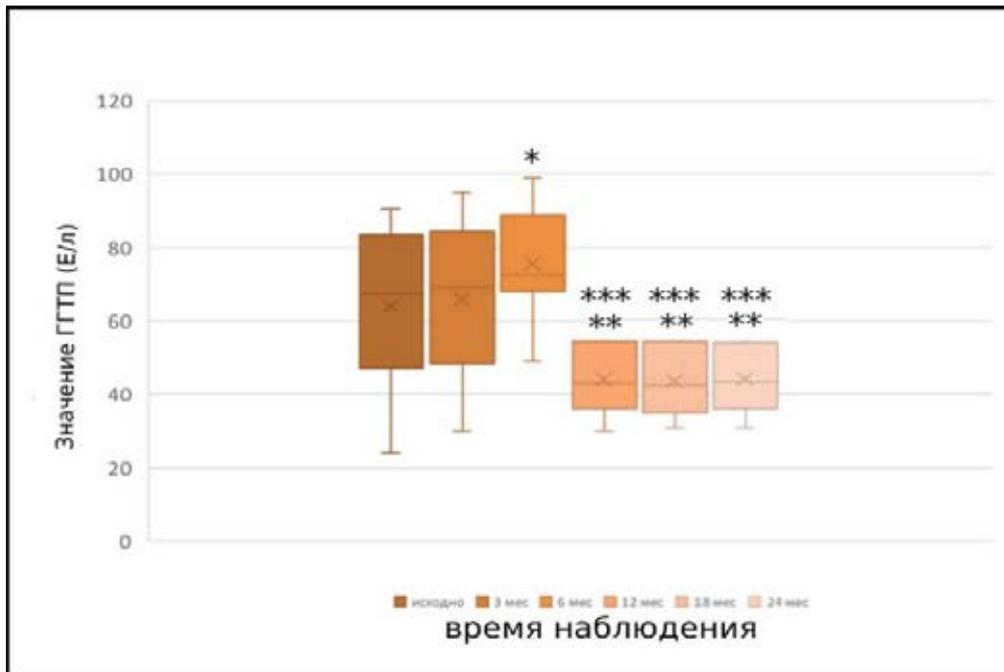


Рисунок 14 – Динамика значений ГГТП у пациентов группы ЛПРЖ
Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

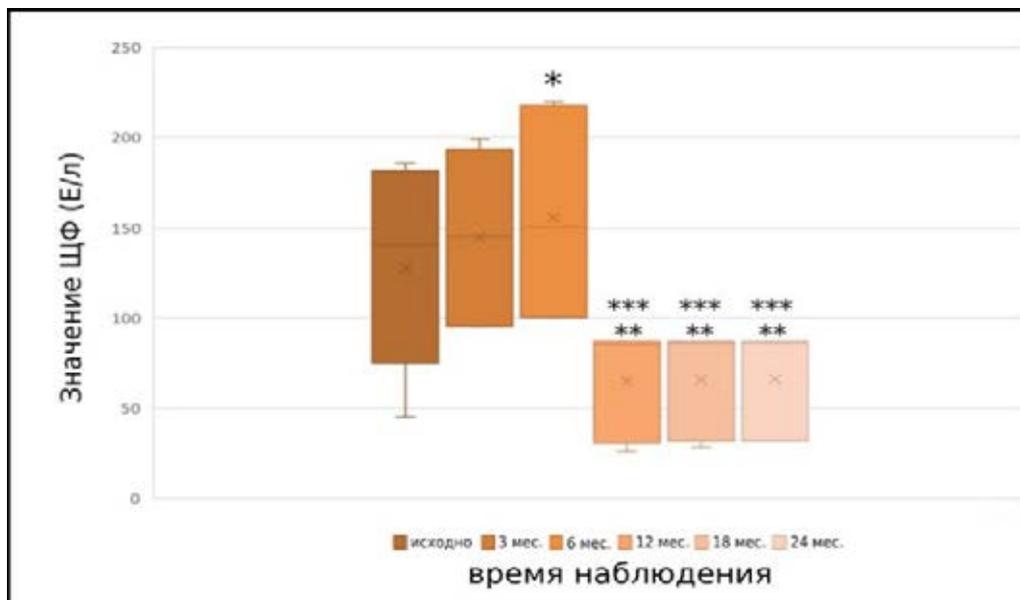


Рисунок 15 – Динамика значений ЩФ у пациентов группы ЛПРЖ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

В 76,9 % случаев через 12 месяцев после ЛПРЖ отмечалась нормализация ТГ и ЛПВП ($p=0,03$, F-критерий Фишера). В течение 24 месяцев после ЛПРЖ 11,1 % участников имели повышение ТГ и снижение ЛПВП в динамике, при этом различия между соответствующими показателями через 1 год не достигли статистической значимости (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели холестаза и липидограммы после ЛПРЖ в разные периоды наблюдения

Показатель	Период наблюдения					
	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
ГТТ, Е/л	67,45 [47,13–83,41]	69,22 [48,43–84,33]	72,33 [68,12–88,92]	43,21 [36,13–54,22]	42,40 [35,12–54,22]	43,33 [36,18–54,21]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,11	0,04	0,02	0,02	0,02
Общий билирубин, мкмоль/л	23,89 [10,01–29,76]	24,45 [11,09–29,89]	28,98 [15,07–30,76]	21,02 [9,33–28,97]	21,02 [9,33–28,96]	21,00 [9,33–28,90]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,12	0,02	0,33	0,33	0,33
ЩФ, Е/л	143,79 [75,11–181,90]	145,19 [95,12–193,40]	150,30 [100,21–217,44]	85,44 [30,66–86,98]	86,22 [31,76–86,97]	86,04 [31,60–87,00]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,02	0,02	0,04	0,04	0,04
ТГ, ммоль/л	2,09 [1,89–2,61]	2,00 [1,81–2,60]	1,66 [1,60–2,50]	1,59 [1,02–1,89]	1,60 [1,03–1,89]	1,61 [1,02–1,90]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,34	0,02	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,43 [0,39–0,55]	0,46 [0,41–0,55]	0,87 [0,42–0,97]	1,01 [0,76–1,20]	1,01 [0,76–1,20]	1,00 [0,75–1,18]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,76	0,04	< 0,001	< 0,001	< 0,001

На Рисунках 16; 17 отражена динамика уровня ТГ и ЛПВП после ЛПРЖ. Отмечено, что положительный эффект вмешательства на данные показатели сохранился в отдаленном послеоперационном периоде.

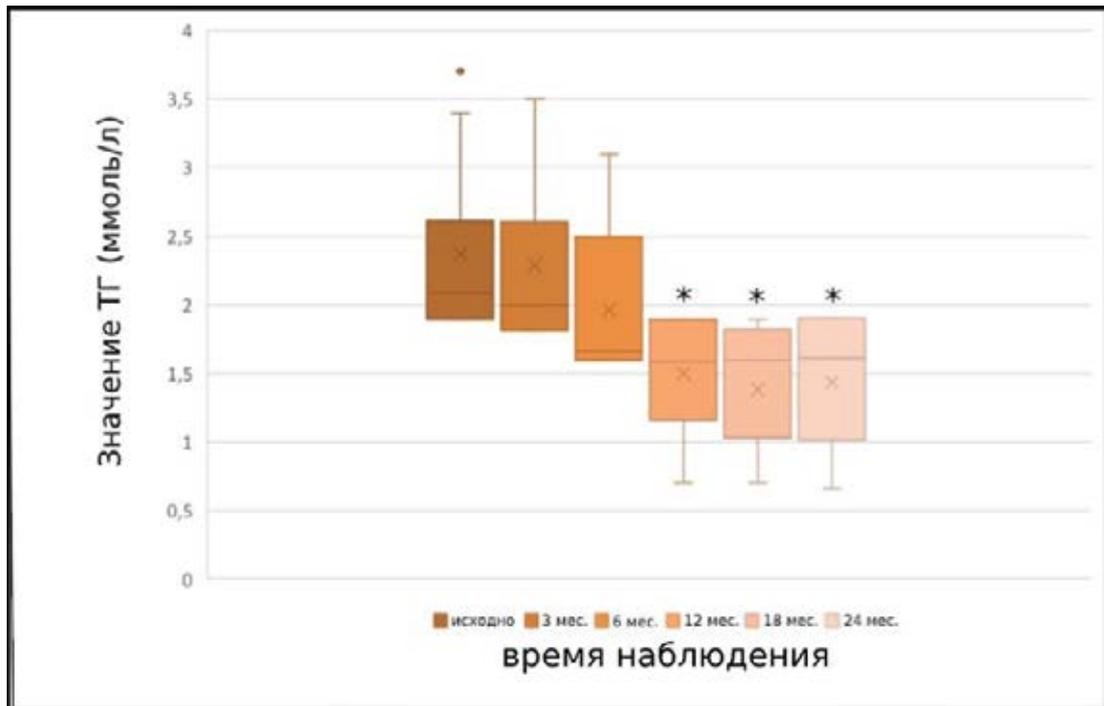


Рисунок 16 – Динамика значений ТГ у пациентов группы ЛПРЖ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением

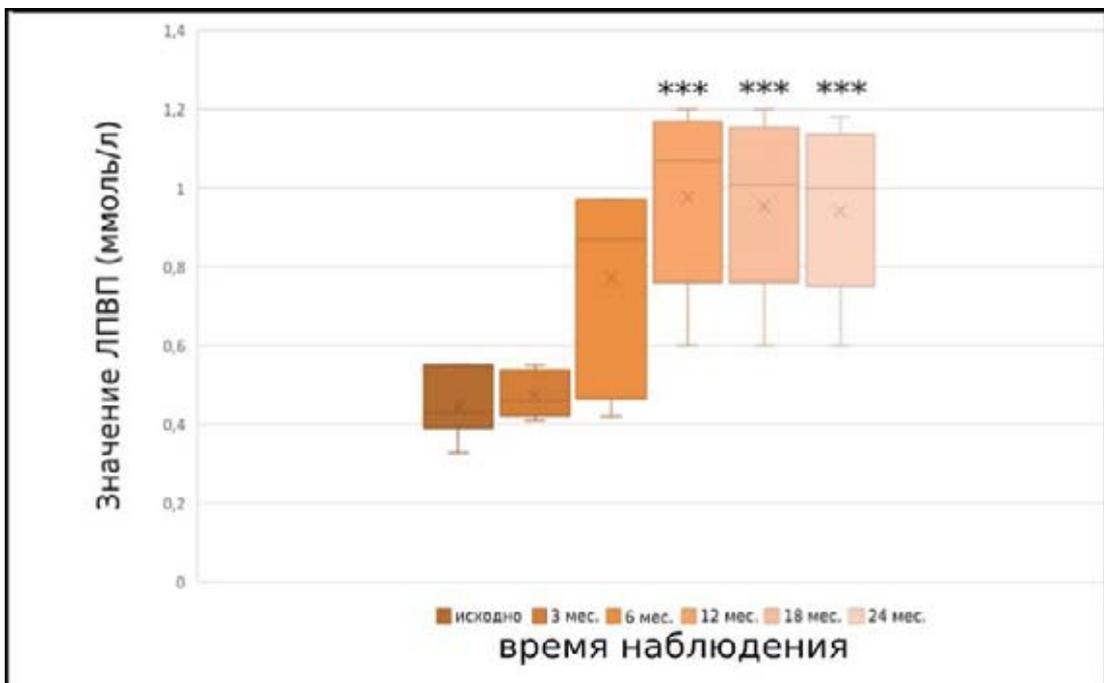


Рисунок 17 – Динамика значений ЛПВП у пациентов группы ЛПРЖ

Примечание: *** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением

Определение антигена HBs, HCV-антител у всех пациентов (n=64, 100%) за весь период наблюдения показало отрицательный результат.

Через 1 год после операции у 1 пациента было зарегистрировано отсутствие потребности в приеме пероральных сахароснижающих препаратов и нормализация уровня HbA1c, который составил 5,4%, т. е. регистрировалась ремиссия сахарного диабета II типа. У 1 больного имелось снижение дозировки принимаемого медикамента (метформин) вдвое, а его уровень HbA1c составил 6,9%, т.е. наблюдалось его снижение по сравнению с исходными данными (HbA1c исходно – 7,9%). Гликемия у всех пациентов группы через 12 месяцев после ЛПРЖ составила 5,0 [4,2–5,2] ммоль/л, HbA1c – 5,0 [4,9–5,9]%, инсулин – 21 [18–26] мкМЕ/л (p=0,02 по сравнению с исходными данными (33 [22–38] мкМЕ/л), тест Вилкоксона), С-пептид – 1600 [1500–1650] пмоль/л, индекс НОМА – 1,8 [1,5–2,8] (p=0,03 по сравнению с исходными данными (2,8 [2,2–3,4]), тест Вилкоксона).

Динамика данных УЗИ печени в группе ЛПРЖ. Статистически значимых различий между результатами УЗИ печени исходно и через 6 месяцев после ЛПРЖ по критериям НАЖБП (увеличение размеров печени – да/нет, диффузная неоднородность – да/нет, гиперэхогенность паренхимы – да/нет) отмечено не было. Через 1 год нормальные размеры печени по УЗИ отмечались у 40,6% (различия с исходными данными не достигли статистической значимости), регресс диффузной неоднородности – у 56,3% (p=0,04, F-критерий Фишера), гиперэхогенности – у 53,1% участников исследования (p=0,0009, F-критерий Фишера).

Оценка частоты и характера осложнений в группе ЛПРЖ. Через 6 месяцев после операции у 9 (14,1%) пациентов отмечалась клиническая картина НАСГ, включавшая в себя наличие боли ноющего характера в правом подреберье при исключении иных причин болевого синдрома данной локализации, в том числе, осложнений желчнокаменной болезни, что, в совокупности с лабораторными данными (повышение трансаминаз, маркеров холестаза, FibroTest), по согласованию с гастроэнтерологом, потребовало назначения консервативной терапии, включавшей в себя спазмолитики и гепатопротекторы

(урсодезоксихолевая кислота 10 мг/кг/сутки). Данное негативное последствие было расценено как осложнение I по классификации Clavien-Dindo. Средняя длительность проводимой терапии гепатопротекторами составила 6 месяцев, спазмолитиками – 2 недели. На фоне проводимой терапии отмечался регресс клинической картины.

Оценка полученных результатов влияния ЛПРЖ на течение НАЖБП. Операция ЛПРЖ продемонстрировала эффективность в отношении регресса признаков НАЖБП, в том числе, нормализацию значений FibroTest, АЛТ, АСТ, показателей холестаза, ТГ, ЛПВП, а также УЗ-картины печени. При этом была установлена следующая закономерность: через 6 месяцев после операции наблюдалось транзиторное усугубление критериев НАЖБП, которое в исследовании проявлялось повышением показателей Fibrotest, АЛТ и АСТ, увеличением показателей холестаза, а в ряде случаев сопровождалось клинической симптоматикой (болевым синдромом в правом подреберье при исключении других причин болей данной локализации). Через 12 месяцев после ЛПРЖ наблюдалось улучшение критериев НАЖБП с сохранением достигнутых результатов в отдаленном послеоперационном периоде (в течение 2 лет после вмешательства).

3.2 Полученные результаты влияния лапароскопического желудочного шунтирования по Ру на течение неалкогольной жировой болезни печени

Характеристика исследуемой группы. Группу ЛЖШ составили 26 (21,7%) пациентов, среди них 17 (65,4%) женщин и 9 (34,6%) мужчин. Пациентов до 45 лет было 11 (42,3%), старше 45 лет – 15 (57,7%).

Исходные гистологические характеристики интраоперационного биопсийного материала в группе ЛЖШ приведены в Таблице 10.

Таблица 10 – Гистологическая характеристика интраоперационного биопсийного материала печени у пациентов группы ЛЖШ

Гистологическая характеристика	Степень выраженности изменений	Абсолютное число, n (%)
Стеатоз, %	Менее 33	20 (76,9)
	33–66	4 (15,4)
	Более 66	2 (7,7)
Фиброз	F1	5 (19,2)
	F2	6 (23,1)
	F3	1 (3,8)
	F4	0 (0)
Степень НАСГ	1 (мягкий НАСГ)	5 (19,2)
	2 (умеренный НАСГ)	3 (11,5)
	3 (тяжелый НАСГ)	0 (0)

Активность A0 по шкале METAVIR отмечалась у 18 (69,2%), A1 – у 5 (19,2%), A2 – у 2 (7,7%), A3 – у 1 (3,8%) пациента. У 18 (69,2%) человек индекс Knodell равнялся 0; 1 – в 5 (19,2%); 3 – в 1 (3,8%); 4 – в 1 (3,8%); 6 – в 1 (3,8%) случае. Баллонная дистрофия отсутствовала у 7 (26,9%) пациентов, минимальная степень выраженности отмечалась у 11 (42,3%), умеренная – у 5 (19,2%) пациентов, выраженная баллонная дистрофия не наблюдалась ни у одного участника исследования. Гистологическая картина стеатоза различной степени выраженности показана на Рисунке 18.

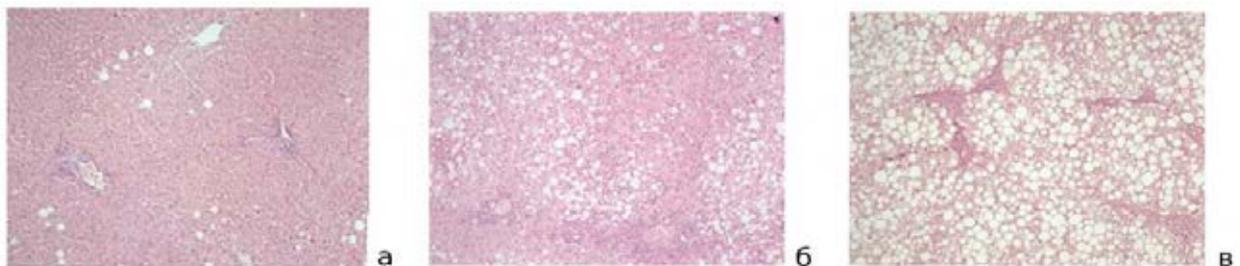


Рисунок 18 – Степень выраженности стеатоза печени:

Примечание: а – стеатоз менее 33 %; б – стеатоз 33–66 %; в – стеатоз более 66 %

Исходные показатели лабораторно-инструментального обследования у пациентов в группе ЛЖШ. Исходный ИМТ у участников группы ЛЖШ составил 41,05 [39,97–44,13] кг/м². На Рисунке 19 показано исходное распределение показателей FibroTest в группе ЛЖШ в соответствии со стадией по METAVIR.

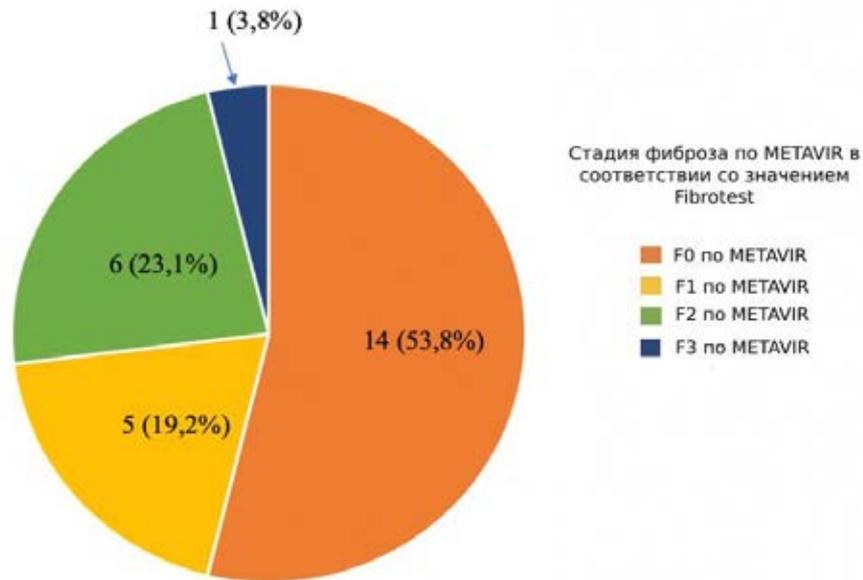


Рисунок 19 – Значения FibroTest в соответствии со стадиями по METAVIR исходно в группе ЛЖШ

Зарегистрированы высокие показатели корреляции FibroTest и исходных гистологических характеристик интраоперационного биопсийного материала по шкале METAVIR (коэффициент Спирмена, $p < 0,0001$).

Повышение уровней АЛТ и АСТ имелось у 5 (30,8%), ГГТП – у 19 (73,1%), общего билирубина – у 8 (30,8%) пациентов. У 20 (76,9%) субъектов отмечалось увеличение ЩФ, у 22 (84,6%) – снижение ЛПВП и повышение ТГ. Исходно у 10 (38,5%) участников имелся сахарный диабет II типа. Уровень глюкозы крови исходно у всех пациентов группы составил 7,8 [6,4–9,1] ммоль/л, HbA1c – 6,8 [5,5–7,9] %, инсулин – 55 [28–67] мкМЕ/л, С-пептид – 2000 [1790–2520] пмоль/л, индекс НОМА – 3,3 [2,7–3,9]. Результаты УЗИ органов брюшной полости приведены в Таблице 11.

Таблица 11 – Исходные показатели лабораторно-инструментальных тестов пациентов группы ЛЖШ

Показатель	Критерий оценки									
	характеристики УЗИ печени			биохимические показатели						
	увеличение размеров	диффузная неоднородность	гиперэхогенность	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	ГГТП, Е/л	общий билирубин, ммоль/л	ЩФ, Е/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л
Значение показателя во всей выборке (n=26) (Me [Q1–Q3])	–	–	–	53,12 [27,11–58,09]	46,10 [24,08–49,88]	62,26 [45,99–86,99]	25,52 [11,76–26,65]	157,56 [77,98–179,31]	2,11 [1,93–2,59]	0,40 [0,37–0,52]
Доля участников группы с показателем, превышающим норму, %	73,1	100	96,2	30,8	30,8	73,1	30,8	76,9	84,6	84,6

Все пациенты (n=26, 100%) были консультированы гастроэнтерологом. У 19 (73,1%) из них отмечалось увеличение печени (+1 см от реберной дуги у 10 (38,5%), +2 см от реберной дуги – у 9 (34,6%) участников), край печени был закруглен у 26 (100%) пациентов. Жалобы на периодический дискомфорт в правом подреберье предъявляли 9 (34,6%) пациентов.

Динамика показателей FibroTest в группе ЛЖШ. Через 3 месяца после операции клинические и биохимические критерии НАЖБП усугубились, в том числе, отмечалось увеличение показателя FibroTest (p=0,03, тест Вилкоксона).

Через 12 месяцев после ЛЖШ в 46,2% случаев средние баллы FibroTest достигли нормального диапазона значений (p<0,001, тест Вилкоксона). Через 2 года после операции у 1 (3,8%) пациента отмечался рост показателя FibroTest по отношению к значению через 12 месяцев без выхода за пределы достигнутого через 1 год диапазона. Значимых различий между показателями FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после ЛЖШ не отмечалось, что свидетельствовало о сохранении

положительного эффекта вмешательства на данный биохимический критерий НАЖБП (Таблица 12).

Таблица 12 – Показатели FibroTest после ЛЖШ в разные периоды наблюдения

Показатель	Период наблюдения					
	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
Значение FibroTest у всей группы, n=26 (Me [Q1–Q3])	0,33 [0,17–0,38]	0,42 [0,28–0,50]	0,60 [0,43–0,63]	0,16 [0,15–0,20]	0,17 [0,15–0,22]	0,18 [0,16–0,22]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,03	0,02	<0,001	<0,001	<0,001
Значение FibroTest у пациентов с фиброзом исходно, n=12 (Me [Q1–Q3])	0,55 [0,34–0,60]	0,60 [0,40–0,65]	0,64 [0,48–0,69]	0,35 [0,30–0,40]	0,35 [0,30–0,40]	0,35 [0,30–0,40]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,02	< 0,001	<0,001	<0,001	<0,001

К 1-му году после операции число пациентов с отсутствием фиброза печени по FibroTest (F0 по METAVIR) или с низкими его стадиями (F0–F1, F1 по METAVIR) значительно возросло по сравнению с исходными данными, что свидетельствовало о положительном эффекте вмешательства на этот показатель (Рисунок 20).

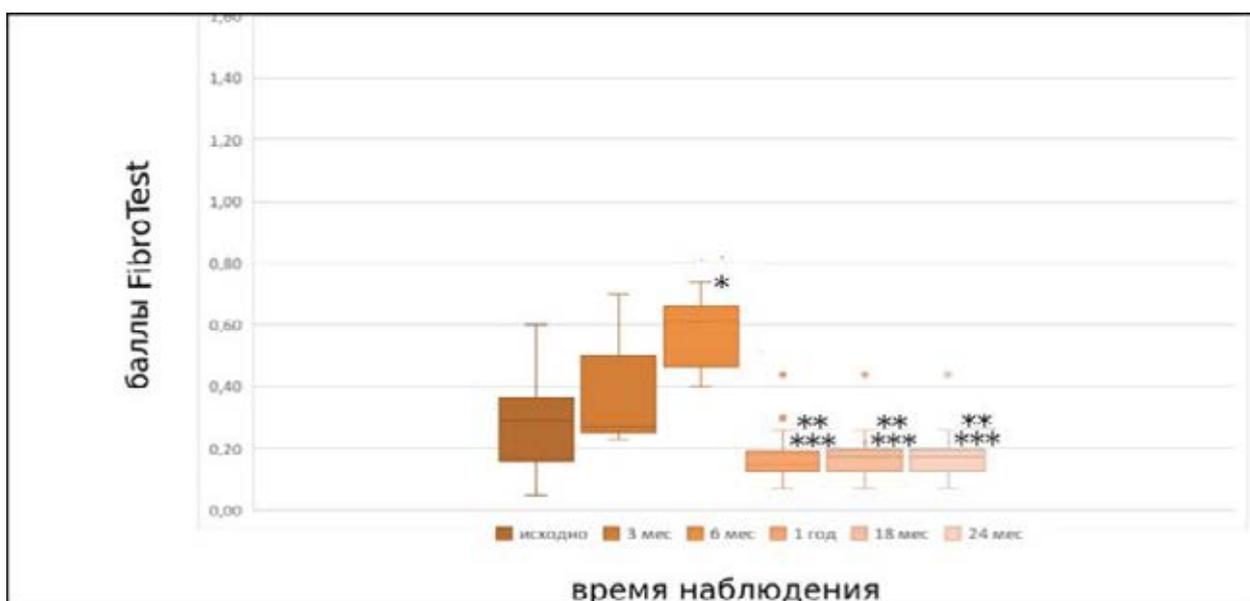


Рисунок 20 – Динамика показателей FibroTest у всех пациентов группы ЛЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

На Рисунке 21 продемонстрирована динамика показателя FibroTest у пациентов с фиброзом печени исходно. Отмечается значимое снижение значений показателя к 1-му году после операции.

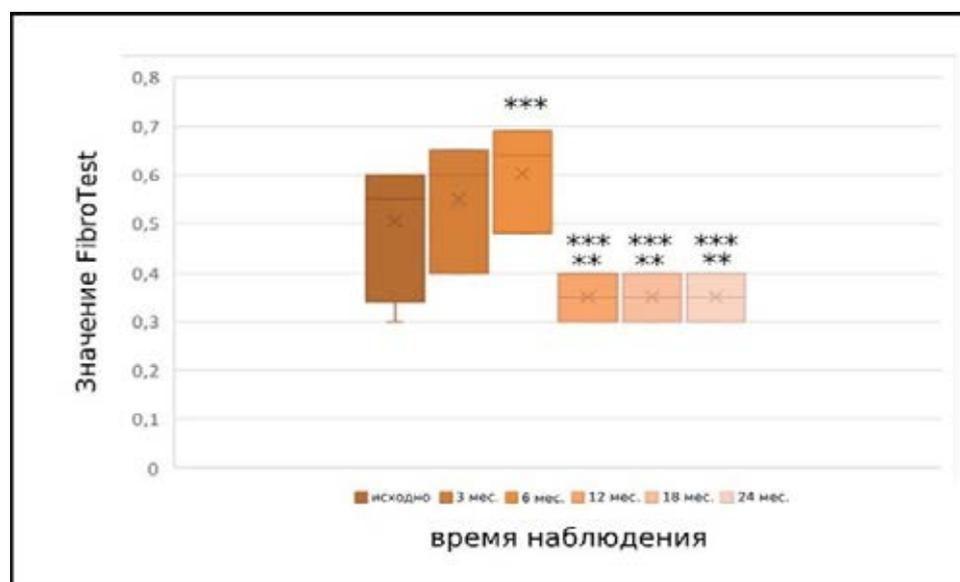


Рисунок 21 – Динамика показателей FibroTest у пациентов группы ЛЖШ с фиброзом печени исходно

Примечание: *** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

ЛЖШ продемонстрировала большую эффективность при исходных стадиях фиброза F0–F2 по METAVIR по сравнению с пациентами со стадиями F3–F4 по METAVIR ($t=24,32$, $p<0,0001$, t-критерий Стьюдента). Кроме того, пациенты с ИМТ более 40 кг/м^2 достигали более высоких значений FibroTest через полгода после ЛЖШ по сравнению с таковыми с ИМТ до 40 кг/м^2 , и в меньшем числе случаев имели нормальные уровни FibroTest к 12 месяцам соответственно ($p=0,0015$, коэффициент корреляции Пирсона). Не было обнаружено статистически значимой зависимости динамики FibroTest и изменения показателей углеводного обмена (HbA1c, глюкоза крови, инсулин, С-пептид), а также процента EBMIL.

Динамика биохимических показателей крови и процента EBMIL в группе ЛЖШ. Показатель процента EBMIL через 1 год после ЛЖШ составил $75,25 [65,85–84,36] \%$. Через 2 года данный показатель был равен $72,01 [62,09–82,98] \%$ ($p<0,001$, по сравнению со значением через 3 месяца ($40,03 [38,18–45,50]$), тест Вилкоксона). У 1 (3,8%) пациента наблюдался возврат массы тела в отдаленном периоде, и его процент EBMIL через 2 года составил 51,17 (Рисунок 22).

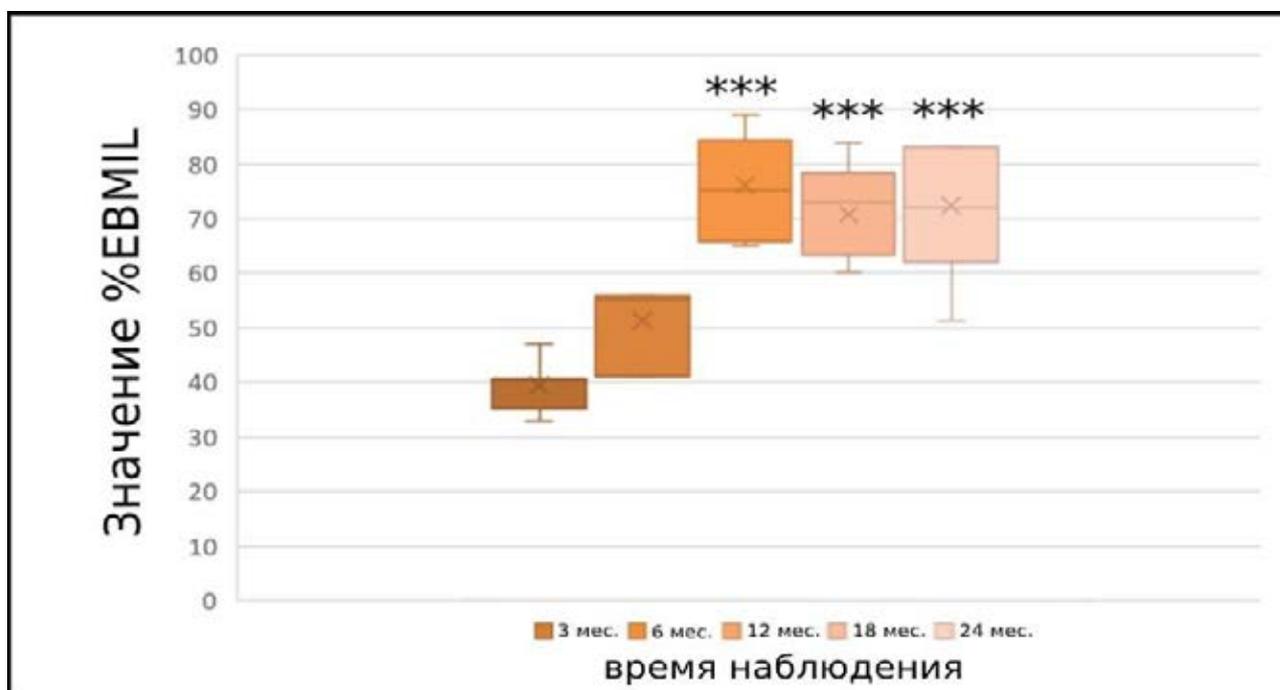


Рисунок 22 – Динамика процента EBMIL у пациентов группы ЛЖШ

Примечание: *** – $p<0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 3 месяца после операции

На фоне снижения веса имелась следующая динамика биохимических показателей. Через 3 месяца после операции у всех пациентов отмечалось увеличение АЛТ и АСТ с достижением максимума к 6 месяцам после вмешательства, а через 1 год в 79,7% отмечалась нормализация средних уровней трансаминаз и их значимое снижение по сравнению с исходными данными ($p=0,04$, тест Вилкоксона) (Таблица 13).

Таблица 13 – Показатели АЛТ, АСТ после ЛЖШ в разные периоды наблюдения

Показатель	Период наблюдения					
	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
АЛТ, Е/л	53,12 [27,11–58,09]	109,89 [88,31–165,15]	178,89 [125,44–230,10]	25,44 [19,32–30,10]	24,11 [18,12–30,10]	25,17 [18,77–31,02]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,01	<0,001	0,04	0,04	0,04
АСТ, Е/л	46,10 [24,08–49,88]	100,76 [82,30–158,23]	176,98 [110,15–224,12]	28,01 [20,59–35,11]	27,11 [18,12–35,10]	28,14 [19,77–35,12]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,02	< 0,001	0,04	0,04	0,04

Отмечалось сохранение результата в отдаленном послеоперационном периоде (через 24 месяца после вмешательства) (Рисунок 23; 24).

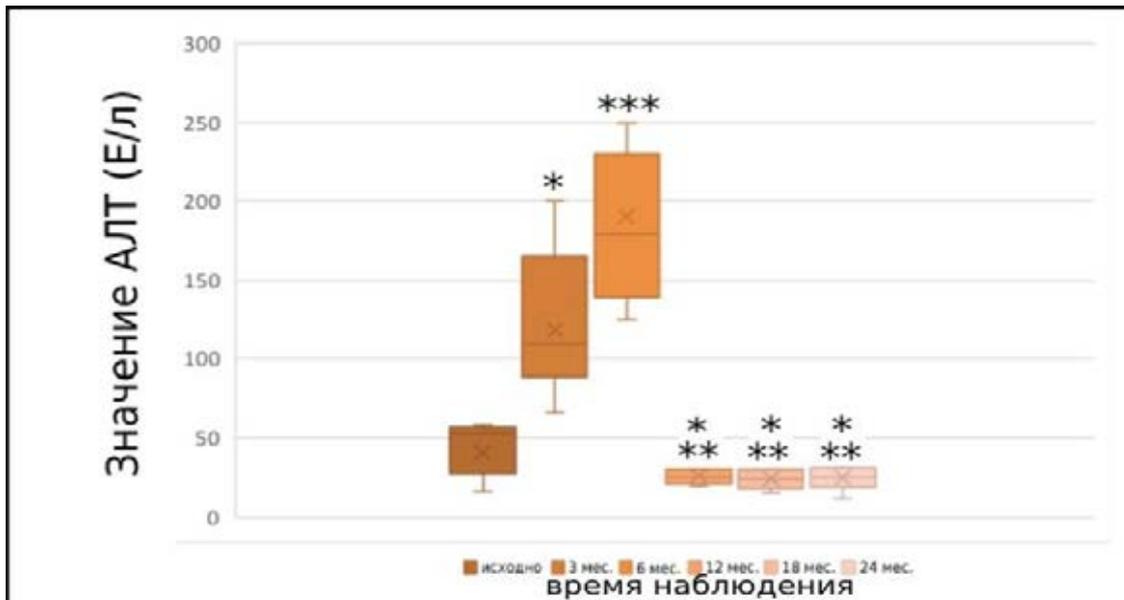


Рисунок 23 – Динамика значений АЛТ у пациентов группы ЛЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

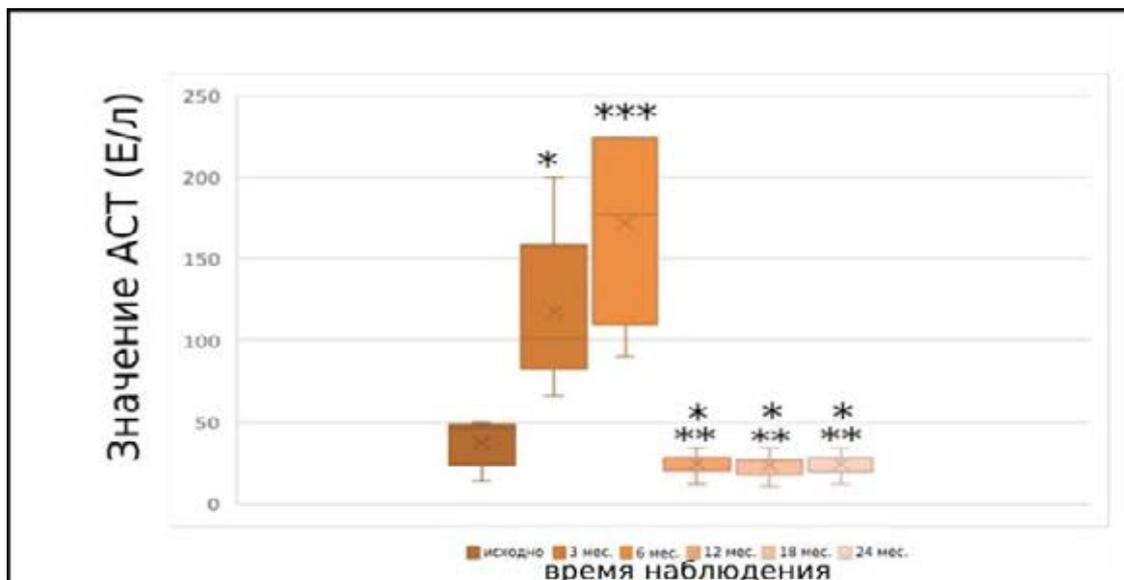


Рисунок 24 – Динамика значений АСТ у пациентов группы ЛЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

У 38,5% пациентов через 3 месяца после ЛЖШ отмечалось повышение общего билирубина с достижением максимума значений к 6 месяцам, а через 12

месяцев в 75 % после операции среднее его значение нормализовалось ($p=0,04$, тест Вилкоксона) (Рисунок 25).

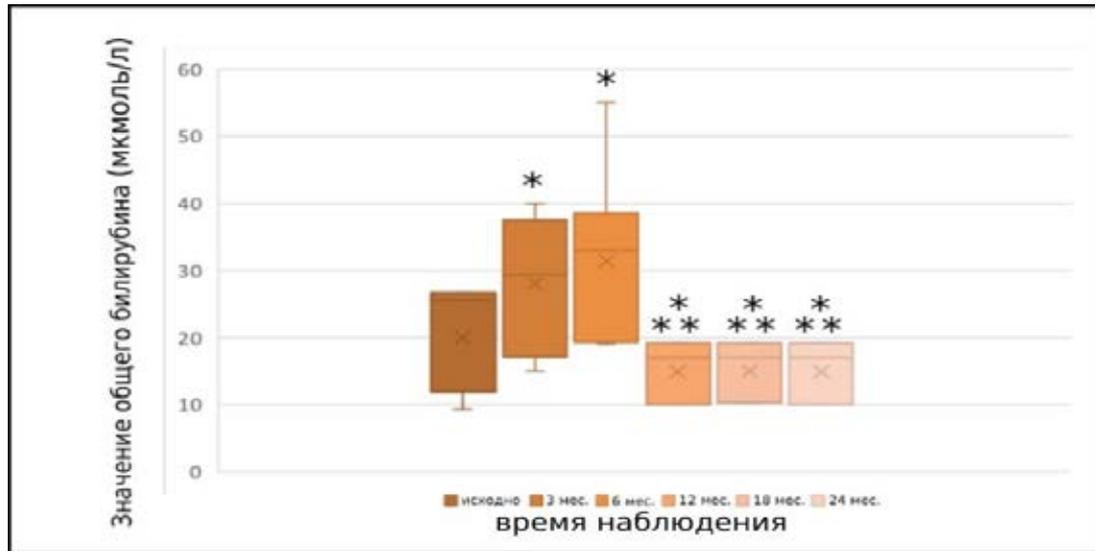


Рисунок 25 – Динамика значений общего билирубина у пациентов группы ЛЖШ
Примечание: * – $p<0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p<0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

Через 3 месяца у 84,6% участников исследования увеличился уровень ГТП, а через 1 год после ЛЖШ средний уровень ГТП в 80,8% был в пределах нормальных значений ($p=0,04$, тест Вилкоксона) (Рисунок 26).

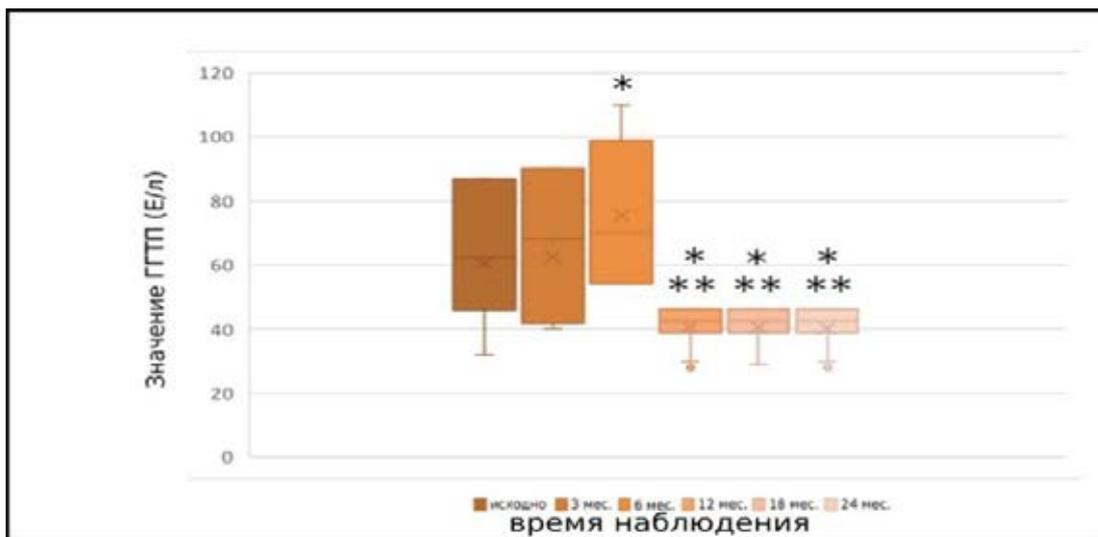


Рисунок 26 – Динамика значений ГТП у пациентов группы ЛЖШ
Примечание: * – $p<0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p<0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

У 76,9% пациентов отмечалось повышение ЩФ через 3 месяца после ЛЖШ, а через 1 год в 88,5% имелся нормальный средний уровень ЩФ ($p=0,03$, тест Вилкоксона) (Рисунок 27).

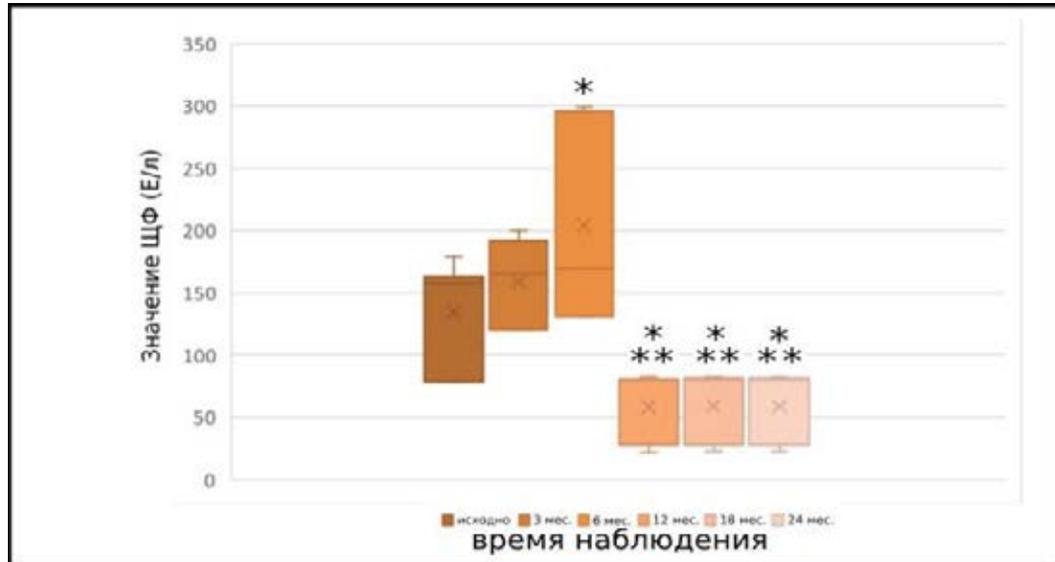


Рисунок 27 – Динамика значений ЩФ у пациентов группы ЛЖШ
Примечание: * – $p<0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p<0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

У 81,3 % пациентов группы ЛЖШ отмечалась нормализация ТГ и ЛПВП через 12 месяцев после операции ($p=0,0003$, $p=0,013$ соответственно, тест Вилкоксона). Через 2 года после вмешательства у 9,1% больных повысились значения ТГ и снизились – ЛПВП, при этом различия с показателями через 1 год не достигли статистической значимости (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели холестаза и липидограммы после ЛЖШ в разные периоды наблюдения

Показатель	Период наблюдения					
	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
ГГТП, Е/л	62,26 [45,99–86,99]	68,22 [47,03–90,23]	70,24 [54,10–99,05]	42,55 [38,97–46,22]	42,57 [38,99–46,23]	42,55 [38,97–46,22]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04
Общий билирубин, мкмоль/л	25,52 [11,76–26,65]	29,33 [17,09–37,44]	33,03 [19,40–38,44]	16,89 [10,04–19,22]	16,90 [10,33–19,20]	16,88 [10,00–19,21]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04
ЩФ, Е/л	157,56 [77,98–179,31]	165,25 [120,12–192,10]	169,22 [131,20–296,21]	80,03 [28,11–82,47]	80,22 [28,16–82,57]	80,23 [28,20–82,60]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03
ТГ, ммоль/л	2,11 [1,93–2,59]	1,78 [1,66–2,40]	1,60 [1,53–1,99]	1,50 [1,00–1,72]	1,50 [1,00–1,72]	1,51 [1,02–1,74]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,04	0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,40 [0,37–0,52]	0,69 [0,50–0,89]	0,95 [0,70–0,99]	1,09 [0,82–1,26]	1,10 [0,83–1,26]	1,05 [0,80–1,24]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01

На Рисунке 28; 29 показана динамика ТГ и ЛПВП после ЛЖШ.

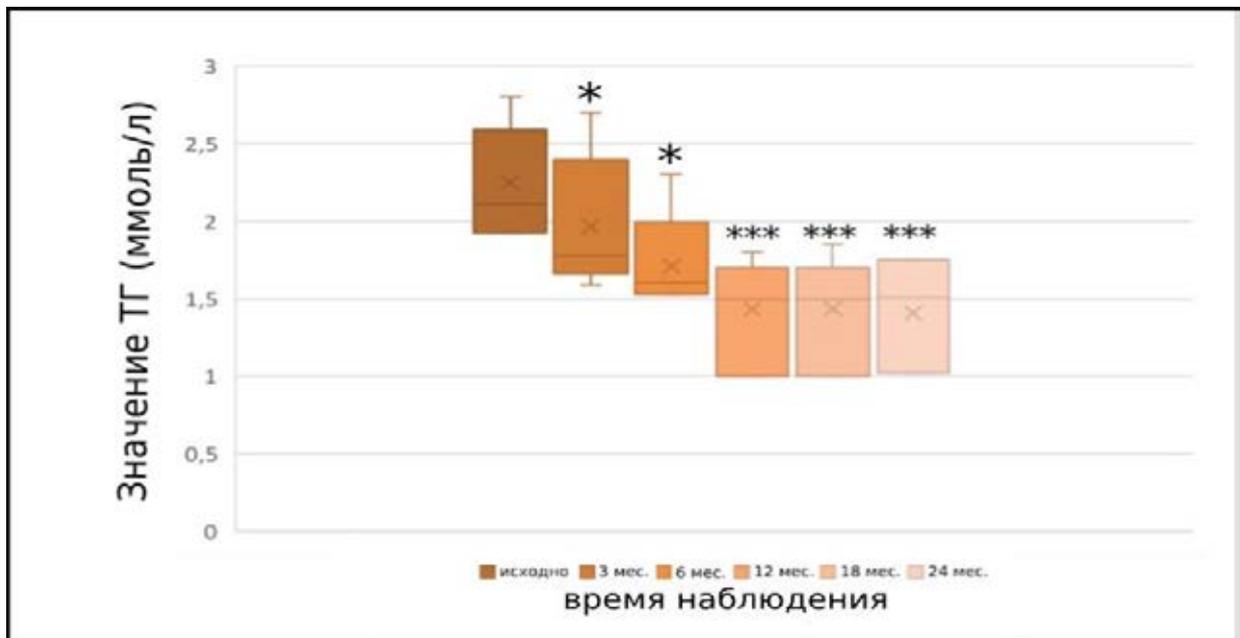


Рисунок 28 – Динамика значений ТГ у пациентов группы ЛЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением

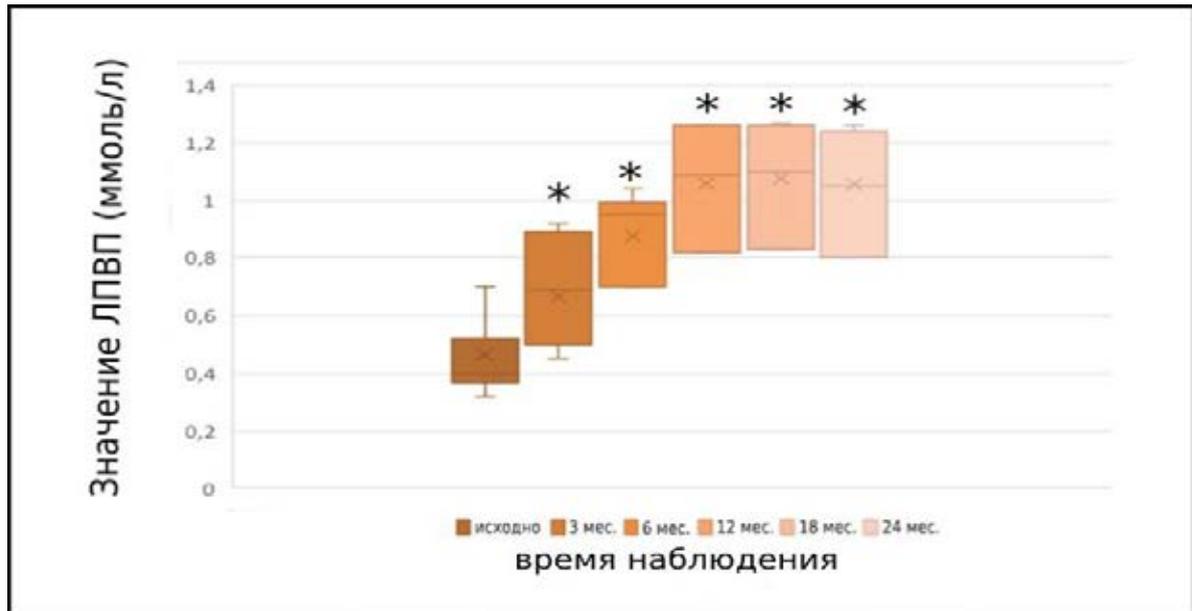


Рисунок 29 – Динамика значений ЛПВП у пациентов группы ЛЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением

Через 1 год после операции 7 (70 %) участникам исследования произведена отмена пероральных сахароснижающих препаратов в связи с отсутствием потребности в них и нормализацией уровня HbA1c, который составил 5,2 [4,9–5,7]% ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными (6,8 [5,5–7,9]%), тест Вилкоксона), т. е. регистрировалась ремиссия сахарного диабета II типа. У 3 (10%) пациентов отмечалось снижение дозировки принимаемого препарата вдвое, а уровень HbA1c составил 6,9%, т. е. наблюдалось его снижение по сравнению с исходными данными (HbA1c исходно – 7,9%). Гликемия у всех пациентов группы через 12 месяцев после ЛЖШ составила 5,0 [4,1–5,3] ммоль/л ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными (7,8 [6,4–9,1] ммоль/л), тест Вилкоксона), инсулин – 20 [17–31] мкМЕ/л ($p=0,02$ по сравнению с исходными данными (55 [28–67] мкМЕ/л), тест Вилкоксона), С-пептид – 1550 [1420–1600] пмоль/л ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными (2000 [1790–2520] пмоль/л), тест Вилкоксона), индекс НОМА – 1,6 [1,4–2,6] ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными (3,3 [2,7–3,9]), тест Вилкоксона).

Динамика данных УЗИ печени в группе ЛЖШ. Сравнение данных УЗИ печени исходно и через 6 месяцев после операции по критериям НАЖБП (увеличение размеров печени – да/нет, диффузная неоднородность – да/нет, гиперэхогенность паренхимы – да/нет) не показали статистически значимых различий. Через 12 месяцев нормализация размеров наблюдалась у 61,5% пациентов (различия с исходными данными не достигли статистической значимости), регресс диффузной неоднородности – у 69,2% ($p=0,04$, F-критерий Фишера), гиперэхогенности – у 69,2% пациентов ($p=0,0009$, F-критерий Фишера).

Оценка частоты и характера осложнений в группе ЛЖШ. В шестимесячный период после операции у 5 (19,2%) участников отмечалось появление симптоматики НАСГ, которая включала в себя наличие боли ноющего характера в правом подреберье при исключении иных причин болевого синдрома данной локализации, в том числе, осложнений желчнокаменной болезни, в связи с чем, в совокупности с лабораторно-инструментальными данными (повышение трансаминаз, маркеров холестаза, FibroTest) и по согласованию с гастроэнтерологом, потребовалось назначение консервативной терапии, которая включала в себя спазмолитики и гепатопротекторы (УДХК в дозировке 10 мг/кг/сутки). Усугубление НАЖБП было расценено как осложнение I по классификации Clavien-Dindo. Средняя продолжительность терапии гепатопротекторами составила 6 месяцев, спазмолитиками – 3 недели. На фоне проводимой терапии отмечался регресс клинической картины. У 3 (11,5%) пациентов через 6 месяцев после ЛЖШ имелись биохимические признаки синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности, которые проявлялись гипоальбуминемией, гипопроteinемией и удлинением протромбинового времени и потребовали применения препаратов альбумина и парентеральных белковых смесей. Средняя продолжительность терапии составила 3 недели. Осложнение было расценено как II по классификации Clavien-Dindo.

Оценка полученных результатов влияния ЛЖШ на течение НАЖБП. Операция ЛЖШ эффективна в отношении устранения признаков НАЖБП, в том числе, приводит к нормализации значений FibroTest, трансаминаз, показателей

холестаза, а также ТГ, ЛПВП и УЗ-картины печени. Через 6 месяцев после вмешательства отмечаются транзиторные признаки усугубления течения НАЖБП, которые проявляются повышением FibroTest, АЛТ и АСТ, увеличением показателей холестаза, а в ряде случаев сопровождаются клинической симптоматикой, включающей в себя болевой синдром в правом подреберье. Через 1 год наблюдается улучшение критериев НАЖБП, при этом положительный эффект операции, заключающийся в снижении показателей FibroTest, АЛТ и АСТ, индикаторов холестаза, а также улучшении УЗ-картины печени и регрессе клинической симптоматики, сохраняется в отдаленном послеоперационном периоде (в течение 24 месяцев после операции).

3.3 Полученные результаты влияния лапароскопического мини-желудочного шунтирования на течение неалкогольной жировой болезни печени

Характеристика исследуемой группы. Операция ЛМЖШ была выполнена у 30 (25%) пациентов в период с 2014 по 2017 г. Из них 20 (66,7%) женщин, 10 (33,3%) мужчин. Пациентов до 45 лет было 15 (50%), старше 45 лет – 15 (50%).

Исходные гистологические характеристики интраоперационного биопсийного материала в группе ЛМЖШ приведены в Таблице 15.

Таблица 15 – Гистологическая характеристика интраоперационного биопсийного материала печени у пациентов группы ЛМЖШ

Гистологическая характеристика	Степень выраженности изменений	Абсолютное число, n (%)
Стеатоз, %	33–66	11 (36,7)
	Более 66	9 (30,0)
	Менее 33	10 (33,3)
Фиброз	F1	8 (26,7)
	F2	5 (31,3)
	F3	1 (3,3)

Продолжение таблицы 15

Степень НАСГ	F4	0 (0)
	нет	23 (76,7)
	1 (мягкий НАСГ)	5 (16,7)
	2 (умеренный НАСГ)	0 (0)
	3 (тяжелый НАСГ)	2 (6,7)

Активность A0 по шкале METAVIR была отмечена у 16 (53,3%), A1 – у 7 (23,3%), A2 – у 5 (16,7%), A3 – у 2 (6,7%) больных. У 10 (33,3%) пациентов индекс Knodell был равен 0; 1 – у 10 (33,3%); 3 – у 7 (23,3%); 4 – у 2 (6,8%); 6 – у 1 (3,3%) пациента. Внутривольковое воспаление не наблюдалось (0) в 10 (33,3%), менее 2 отмечалось в 9 (30%), 2–4 – в 8 (26,7%), более 4 – в 3 (10%) случаях. Балонная дистрофия отсутствовала у 6 (20%), имела минимальные проявления у 11 (36,7%), умеренные – у 9 (30%), выраженные – у 4 (13,3%) пациентов (Рисунок 30).

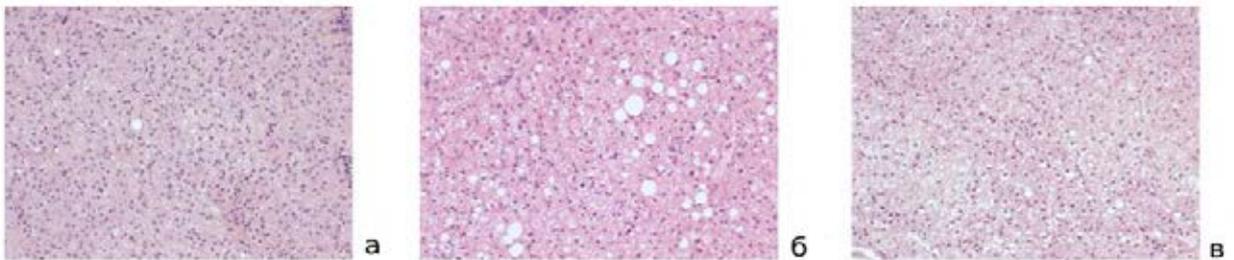


Рисунок 30 – Гистологическая картина балонной дистрофии печени

Примечание: *а* – минимальная; *б* – умеренная; *в* – выраженная

Гистологическая картина различных степеней НАСГ показана на Рисунке 31.

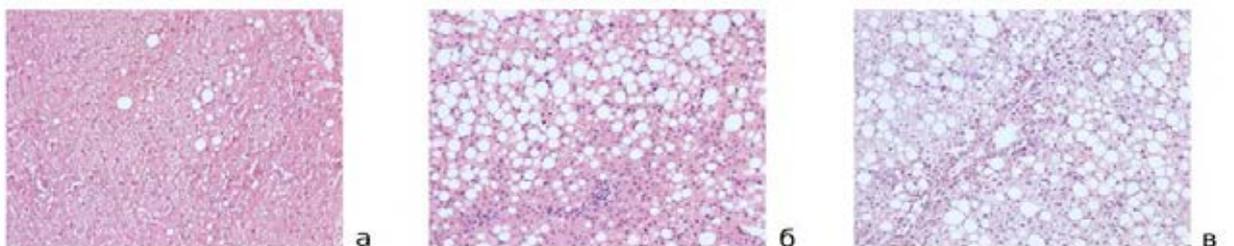


Рисунок 31 – Степень выраженности НАСГ

Примечание: *а* – минимальная; *б* – умеренная; *в* – выраженная

Исходные показатели лабораторно-инструментального обследования у пациентов в группе ЛМЖШ. Исходный ИМТ у участников группы ЛМЖШ составил 41,03 [39,95–44,07] кг/м².

На Рисунке 32 показано исходное распределение показателей FibroTest в группе ЛМЖШ в соответствии со стадией по METAVIR.

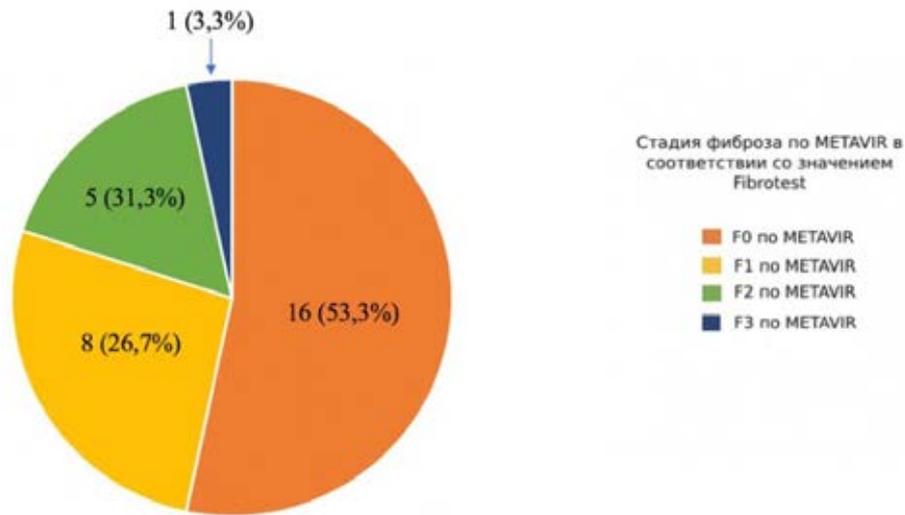


Рисунок 32 – Значения FibroTest в соответствии со стадиями по METAVIR исходно в группе ЛМЖШ

Были отмечены высокие показатели корреляции FibroTest и исходных гистологических характеристик интраоперационного биопсийного материала по шкале METAVIR (коэффициент Спирмена, $p < 0,0001$).

Увеличение АЛТ и АСТ исходно имелось у 8 (26,7%), общего билирубина – у 6 (20%), ГГТП – у 22 (73,3%) пациентов. У 9 (30%) участников группы была повышена ЩФ, а у 26 (86,7%) пациентов – снижены ЛПВП и повышены ТГ. Исходно у 10 (30%) человек имелся сахарный диабет II типа. Уровень глюкозы крови исходно у всех пациентов группы составил 8,1 [6,2–9,5] ммоль/л, HbA1c – 6,9 [5,7–8,1]%, инсулина – 59 [30–70] мкМЕ/л, С-пептида – 2050 [1800–2590] пмоль/л, индекс НОМА – 3,5 [2,9–4,1]. Результаты УЗИ органов брюшной полости приведены в Таблице 16.

Таблица 16 – Исходные показатели лабораторно-инструментальных тестов пациентов группы ЛМЖШ

Показатель	Критерий оценки									
	характеристики УЗИ печени			биохимические показатели						
	увеличение размеров	диффузная неоднородность	гиперэхогенность	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	ГГТП, Е/л	общий билирубин, мкмоль/л	ЩФ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л
Значение показателя во всей выборке (n=30) (Me [Q1-Q3])	-	-	-	65,11 [46,09–69,89]	54,80 [40,11–55,01]	73,66 [48,40–88,20]	25,42 [11,20–26,17]	149,32 [78,97–186,21]	2,45 [1,95–2,63]	0,42 [0,37–0,52]
Доля участников группы с показателем, превышающим норму, %	70	96,7	93,3	26,7	26,7	73,3	20	30	86,7	86,7

Все пациенты (n=30, 100%) были консультированы гастроэнтерологом. При объективном осмотре у 19 (63,3%) отмечалось увеличение печени (+1 см от реберной дуги – у 17 (56,7%), +2 см от реберной дуги – у 2 (6,7 %)), край печени был закруглен у 30 (100%) пациентов. Предъявляли жалобы на периодический дискомфорт в правом подреберье 6 (20%) пациентов.

Динамика показателей FibroTest в группе ЛМЖШ. Через 3 месяца после операции клинические и биохимические критерии НАЖБП усугубились с нарастанием ухудшения к 6 месяцам, при этом у всех пациентов отмечалось увеличение FibroTest. Через 12 месяцев в 43,3% среднее значение FibroTest соответствовало нормальному диапазону ($p < 0,001$, тест Вилкоксона). У 6,6% пациентов через 2 года было отмечено повышение FibroTest по отношению к значению через 12 месяцев без выхода за пределы достигнутого через 1 год диапазона. Значимых различий между баллами FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после операции не было обнаружено, что говорило о сохранении положительного эффекта вмешательства на данный показатель (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели FibroTest после ЛМЖШ в разные периоды наблюдения

Показатель	Период наблюдения					
	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
Значение FibroTest у всей группы, n=30 (Me [Q1–Q3])	0,35 [0,29–0,39]	0,48 [0,29–0,66]	0,52 [0,44–0,64]	0,17 [0,10–0,27]	0,18 [0,15–0,25]	0,19 [0,16–0,25]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Значение FibroTest у пациентов с фиброзом исходно, n=14 (Me [Q1–Q3])	0,52 [0,41–0,64]	0,57 [0,48–0,66]	0,61 [0,52–0,68]	0,35 [0,30–0,39]	0,36 [0,31–0,40]	0,36 [0,31–0,40]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

На Рисунке 33 показана визуальная интерпретация динамики показателей FibroTest в группе ЛМЖШ.

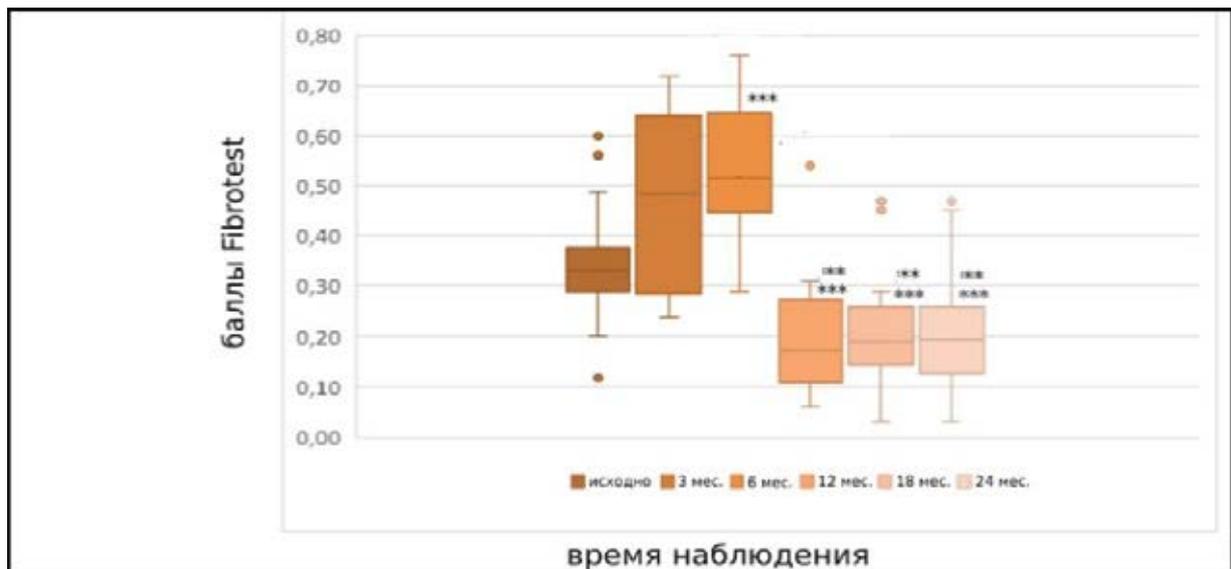


Рисунок 33 – Динамика показателей FibroTest у всех пациентов группы ЛМЖШ

Примечание: *** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

Рисунок 34 отражает динамику FibroTest после ЛМЖШ у пациентов с фиброзом исходно. Отмечается значимый эффект операции на показатель и сохранение результатов в отдаленном послеоперационном периоде (через 2 года после вмешательства).

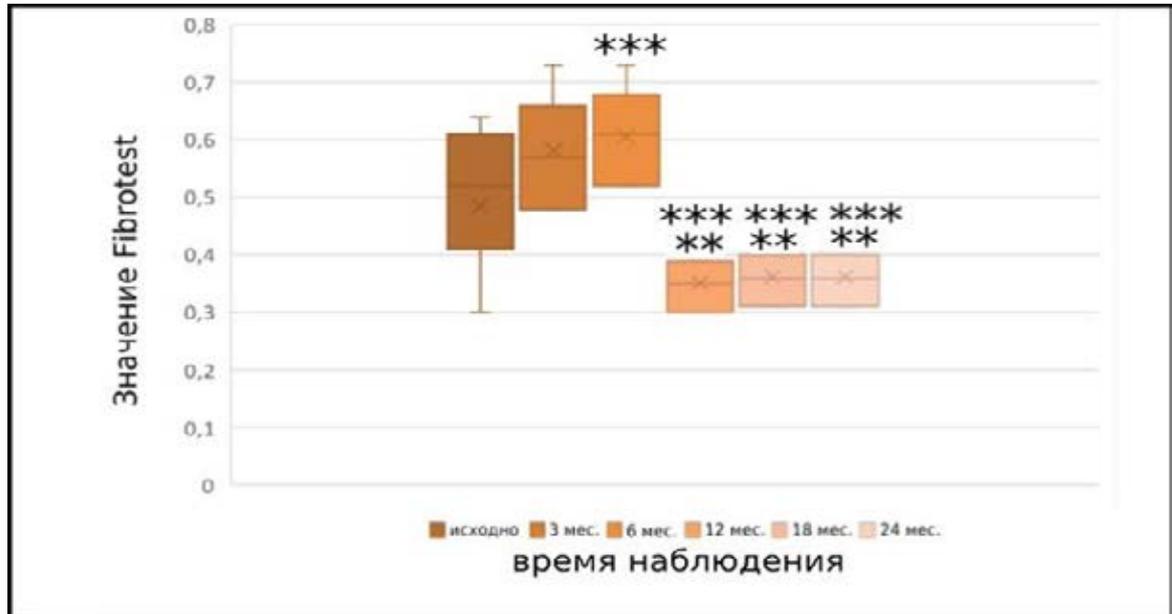


Рисунок 34 – Динамика показателей FibroTest у пациентов группы ЛМЖШ с фиброзом исходно

Примечание: *** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,01$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

ЛМЖШ продемонстрировала большую эффективность у больных с исходными стадиями фиброза F0–F2 по METAVIR по сравнению с пациентами со стадиями F3–F4 по METAVIR ($t=24,32$, $p < 0,0001$, t-критерий Стьюдента). Пациенты с ИМТ более 40 кг/м^2 имели более высокие значения FibroTest через полгода после ЛМЖШ по сравнению с таковыми с ИМТ до 40 кг/м^2 , и в меньшем числе случаев достигали нормализации FibroTest к 12 месяцам после вмешательства соответственно ($p = 0,0015$, коэффициент корреляции Пирсона).

Динамика биохимических показателей крови и процента ЕВМІІ в группе ЛМЖШ. Показатель процента ЕВМІІ через 1 год составил $74,77 [67,28–84,89]\%$. Через 2 года его значение равнялось $71,77 [61,09–80,33]\%$ ($p < 0,001$ по сравнению

со значением через 3 месяца (38,33 [36,12–47,11]), тест Вилкоксона). У 2 (6,7%) человек отмечался возврат массы тела через 2 года после операции, и их процент ЕВМІЛ составил 48,66 и 47,20 (Рисунок 35).

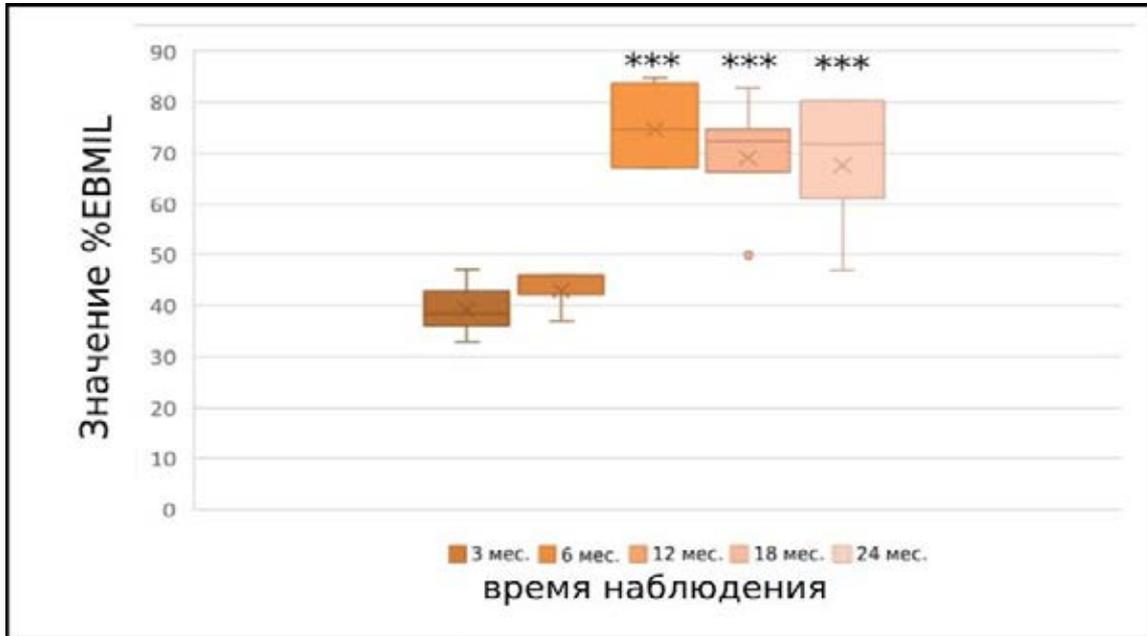


Рисунок 35 – Динамика процента ЕВМІЛ у пациентов группы ЛМЖШ:
Примечание: *** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 3 месяца после операции

Через 3 месяца после ЛМЖШ у всех участников отмечался рост показателей АЛТ и АСТ, которые достигли максимума значений к 6 месяцам, а через 1 год в 83,3 % имелось нормальное среднее значение трансаминаз ($p < 0,001$, тест Вилкоксона) (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели АЛТ, АСТ после ЛМЖШ в разные периоды наблюдения

Показатель	Период наблюдения					
	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
АЛТ, Е/л	65,11 [46,09–69,89]	117,95 [100,39–160,84]	182,98 [129,34–235,98]	27,79 [20,31–32,88]	25,33 [20,00–31,28]	26,23 [20,09–32,00]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
АСТ, Е/л	54,80 [40,11–55,01]	98,49 [70,13–145,34]	169,89 [112,89–228,11]	30,15 [21,69–36,79]	30,00 [21,78–36,71]	30,08 [21,19–36,95]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,03	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Отмечалось значимое снижение показателей АЛТ и АСТ к 12 месяцам после вмешательства с сохранением результатов в отдаленном послеоперационном периоде (через 2 года после операции) (Рисунок 36; 37).

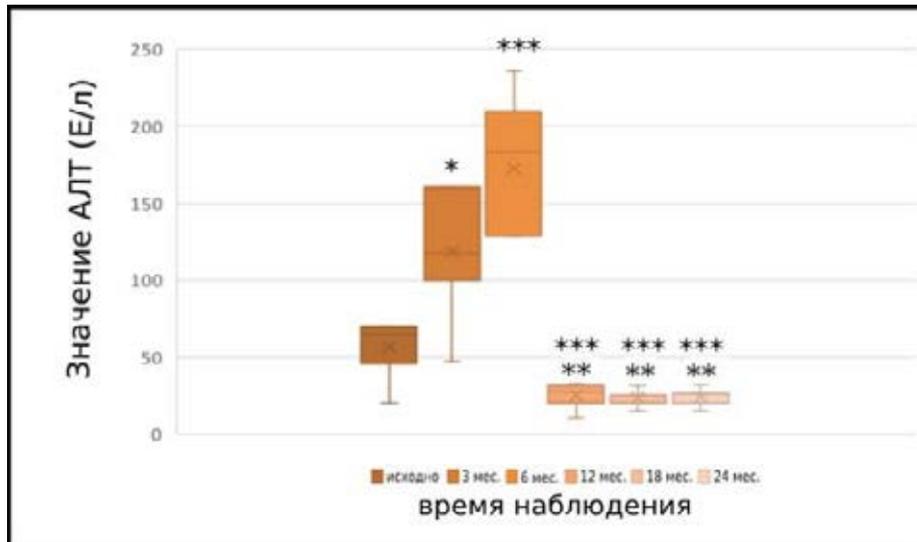


Рисунок 36 – Динамика значений АЛТ у пациентов группы ЛМЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

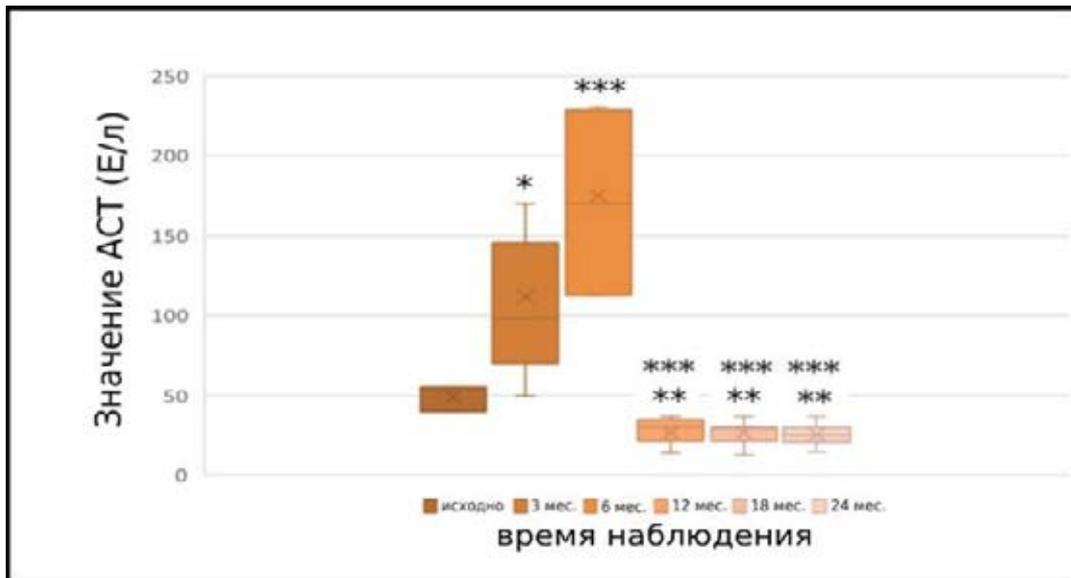


Рисунок 37 – Динамика значений АСТ у пациентов группы ЛМЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

У 83,3% пациентов через 3 месяца после операции было отмечено повышение ГГТП с достижением его максимального значения к 6 месяцам, а через 12 месяцев в 76,7% случаев после ЛМЖШ был зарегистрирован нормальный средний уровень ГГТП ($p = 0,04$, тест Вилкоксона) (Рисунок 38).

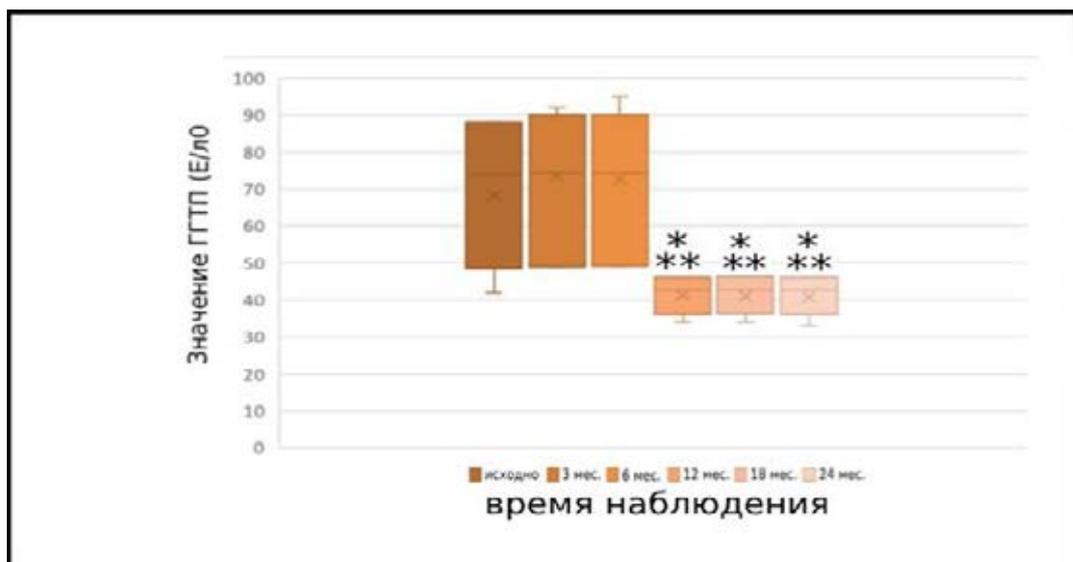


Рисунок 38 – Динамика значений ГГТП у пациентов группы ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

Через 3 месяца после ЛМЖШ 40% пациентов имели повышение общего билирубина с достижением максимального значения к 6 месяцам, а через 12 месяцев в 76,7% случаев отмечался его нормальный средний уровень ($p=0,04$, тест Вилкоксона) (Рисунок 39).

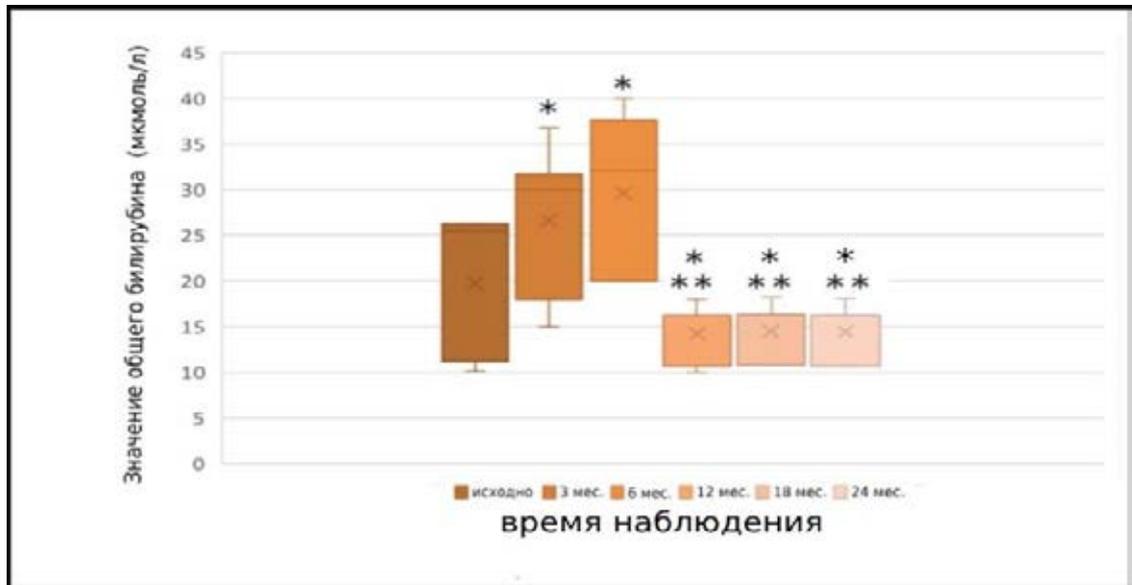


Рисунок 39 – Динамика значений общего билирубина у пациентов группы ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

У 46,7% пациентов повысились уровни ЩФ через 3 месяца после операции с достижением максимального значения через полгода. Через 1 год в 83,3% после ЛМЖШ среднее значение ЩФ достигло нормального диапазона ($p=0,04$, тест Вилкоксона) (Рисунок 40).

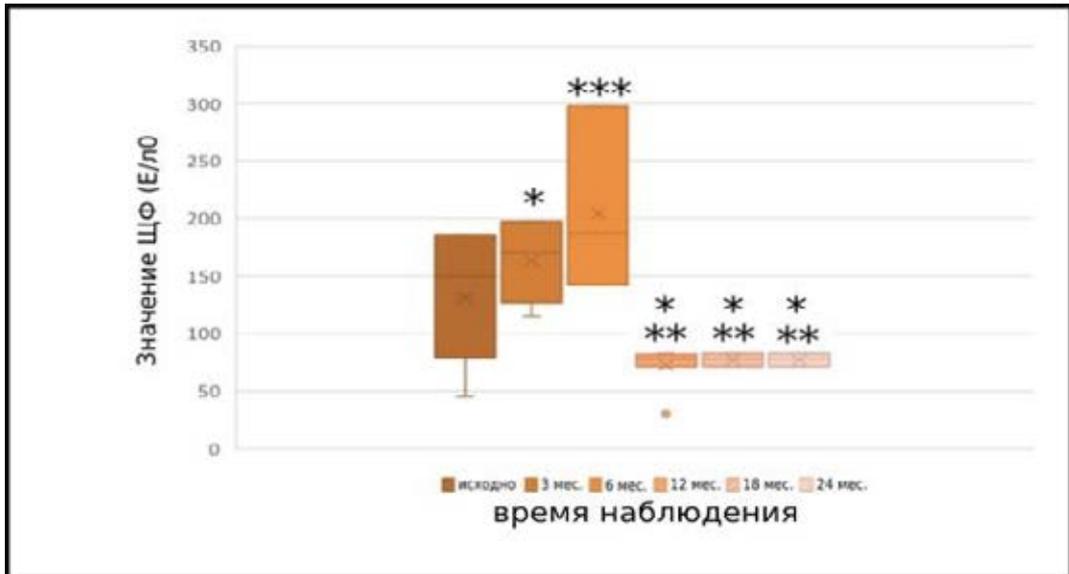


Рисунок 40 – Динамика значений ЩФ у пациентов группы ЛМЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении со значением через 6 месяцев

ЛМЖШ продемонстрировала эффективность в отношении устранения признаков дислипидемии, при этом нормализация ТГ и ЛПВП отмечалась у 80% участников ($p=0,0003$, $p=0,04$ соответственно, тест Вилкоксона). У 7,7% пациентов через 2 года после операции повысился уровень ТГ и снизилось значение ЛПВП (различия со значением через 1 год были статистически не значимы) (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели холестазы и липидограммы после ЛМЖШ в разные периоды наблюдения

Показатель	Период наблюдения					
	исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяца
ГГТП, Е/л	73,66 [48,40–88,20]	74,22 [48,93–90,00]	74,31 [49,22–90,16]	42,75 [36,12–46,30]	42,80 [36,22–46,36]	42,70 [36,10–46,20]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,06	0,06	0,04	0,04	0,04
Общий билирубин, мкмоль/л	25,42 [11,20–26,17]	29,98 [17,99–36,84]	32,17 [20,02–37,66]	16,23 [10,66–18,03]	16,28 [10,70–18,19]	16,25 [10,67–18,10]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04
ЩФ, Е/л	149,32 [78,97–186,21]	170,20 [126,32–197,10]	187,20 [142,09–298,33]	78,00 [71,60–83,22]	78,08 [71,67–83,29]	78,05 [71,65–83,26]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,04	0,001	0,04	0,04	0,04
ТГ, ммоль/л	2,45 [1,95–2,63]	1,75 [1,62–2,37]	1,56 [1,51–1,95]	1,52 [1,10–1,71]	1,52 [1,10–1,71]	1,53 [1,12–1,72]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,04	0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,42 [0,37–0,52]	0,67 [0,48–0,87]	0,93 [0,66–0,95]	1,08 [0,80–1,25]	1,07 [0,80–1,24]	1,06 [0,79–1,21]
Значение p (тест Вилкоксона) по сравнению с исходными данными	–	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04

Положительный эффект вмешательства на ТГ и ЛПВП сохранялся в отдаленном послеоперационном периоде (через 2 года после операции) (Рисунок 41; 42).

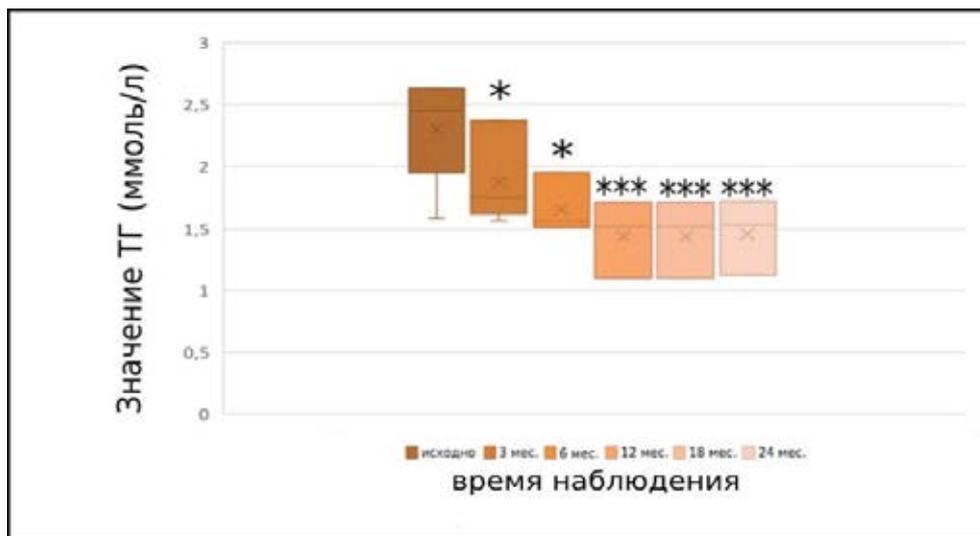


Рисунок 41 – Динамика значений ТГ у пациентов группы ЛМЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением

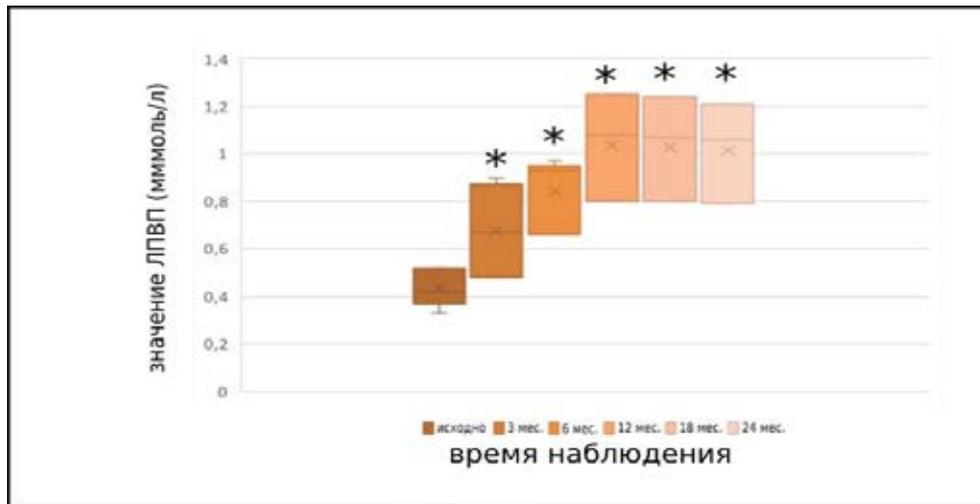


Рисунок 42 – Динамика значений ЛПВП у пациентов группы ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в сравнении с исходным значением

Через 1 год после операции 7 (70%) пациентам отменили прием пероральных сахароснижающих препаратов в связи с отсутствием потребности в них и нормализацией уровня HbA1c, который составил 5,3 [5,0–5,8]% ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными (6,9 [5,7–8,1]%), тест Вилкоксона), т. е. регистрировалась ремиссия сахарного диабета II типа. У 3 (10%) человек имелось снижение дозировки принимаемого препарата вдвое, а уровень HbA1c составил 6,8%, т. е. наблюдалось его снижение по сравнению с исходными данными (HbA1c исходно у этих больных – 8,1%).

Гликемия у всех пациентов группы через 12 месяцев после ЛМЖШ составила 5,1 [4,2–5,5] ммоль/л ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными (8,1 [6,2–9,5] ммоль/л), тест Вилкоксона), инсулин – 21 [18–33] мкМЕ/л ($p=0,02$ по сравнению с исходными данными (59 [30–70] мкМЕ/л), тест Вилкоксона), С-пептид – 1520 [1400–1580] пмоль/л ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными (2050 [1800–2590] пмоль/л), тест Вилкоксона), индекс НОМА – 1,6 [1,3–2,5] ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными (3,5 [2,9–4,1]), тест Вилкоксона).

Динамика данных УЗИ печени в группе ЛМЖШ. Сравнение динамики УЗИ-критериев НАЖБП исходно и через 6 месяцев после ЛМЖШ не продемонстрировало статистически значимых различий. Через 1 год после

операции наблюдалась нормализация размеров печени у 18 (60%) человек (различия с исходным показателем не достигли статистической значимости), достоверный регресс диффузной неоднородности в 40% случаев ($p=0,04$, F-критерий Фишера) и гиперэхогенности у 43,3% пациентов ($p=0,0009$, F-критерий Фишера).

Оценка частоты и характера осложнений в группе ЛМЖШ. Через полгода после ЛМЖШ у 5 (16,7%) пациентов отмечалось появление симптоматики НАСТ, которая включала в себя боли ноющего характера в правом подреберье при исключении иных причин болевого синдрома данной локализации, в том числе, осложнений желчнокаменной болезни, что, в совокупности с лабораторно-инструментальными данными, по согласованию со специалистом-гастроэнтерологом, потребовало назначения консервативной терапии (спазмолитики и гепатопротекторы, в частности, УДХК в дозировке 10 мг/кг/сутки. Данное осложнение было расценено как I по классификации Clavien-Dindo. У 3 (10%) пациентов через полгода после операции имелись биохимические признаки синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени), потребовавшие введения препаратов альбумина и парентеральных белковых смесей (осложнение II по классификации Clavien-Dindo).

Оценка полученных результатов влияния ЛМЖШ на течение НАЖБП. ЛМЖШ продемонстрировало эффективность в отношении устранения признаков НАЖБП при ожирении, том числе, в послеоперационном периоде отмечалась нормализация значений FibroTest, АЛТ и АСТ, показателей холестаза, ТГ, ЛПВП, а также УЗ-картины печени.

Следует отметить, что через полгода после операции имели место транзиторные признаки усугубления течения НАЖБП, проявлявшиеся повышением биохимических показателей (FibroTest, АЛТ, АСТ, показатели холестаза), а также появлением клинической симптоматики (боли в правом подреберье) в ряде случаев. Данные изменения регрессировали к 1-му году после

ЛМЖШ на фоне проводимой консервативной терапии, а положительный эффект операции на течение НАЖБП, заключавшийся в снижении показателей FibroTest, АЛТ и АСТ, индикаторов холестаза, а также улучшении УЗ-картины печени и регрессе клинической симптоматики через 12 месяцев, сохранялся в отдаленном послеоперационном периоде (в течение 2 лет после операции).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ИЗУЧАЕМЫХ ТИПОВ БАРИАТРИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ КАТЕГОРИЯХ И МЕЖДУ СОБОЙ

4.1. Результаты влияния изучаемых типов бариатрических вмешательств на течение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов до и старше 45 лет

Для сравнительной оценки вклада возрастного фактора во влияние ЛПРЖ на течение НАЖБП пациенты были разделены на участников до 45 лет (18–44 лет) и старше 45 лет (45–62 года). Характеристика возрастных категорий в группе ЛПРЖ приведена в Таблице 2. Исходное распределение показателей FibroTest в соответствии со стадией по METAVIR в группе ЛПРЖ по возрастным категориям отражена на Рисунке 43.

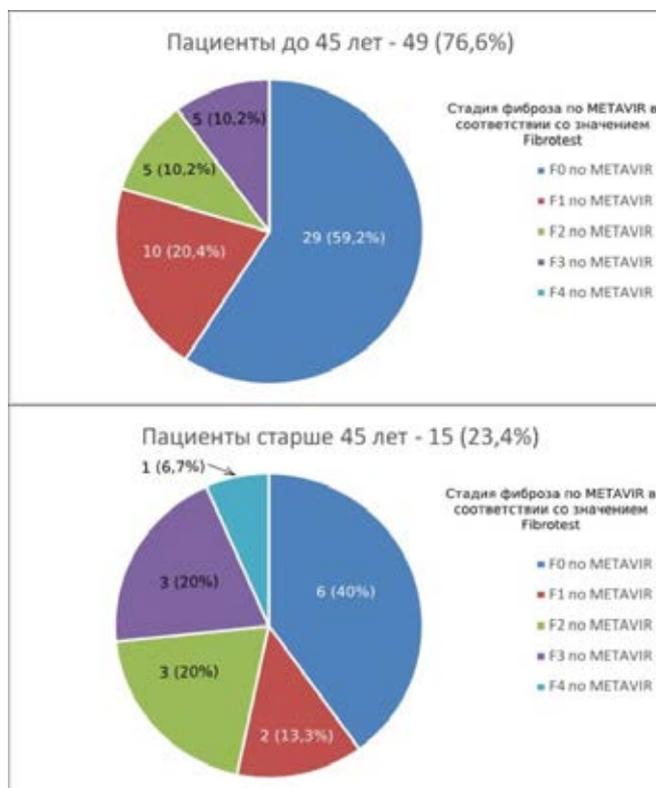


Рисунок 43 – Значения FibroTest в соответствии со стадиями по METAVIR исходно в группе ЛПРЖ у пациентов 18-44 и 45-62 лет

Показатель FibroTest исходно у всех пациентов до 45 лет составил 0,25 [0,21–0,27] балла; у пациентов, имевших фиброз печени, – 0,56 [0,42–0,63] балла; у всех лиц старше 45 лет – 0,28 [0,23–0,29] балла; у лиц, имевших фиброз печени, – 0,59 [0,45–0,66] балла. Через 3 месяца у пациентов как до, так и старше 45 лет отмечалось нарастание баллов FibroTest, которые через полгода после вмешательства достигли максимума и составили 0,33 [0,32–0,47] балла у пациентов до 45 лет и 0,40 [0,37–0,54] у пациентов старше 45 лет ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона). У пациентов, имевших фиброз печени исходно, значение FibroTest через 6 месяцев после операции составило 0,62 [0,47–0,65] и 0,69 [0,52–0,69] балла соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). Через 1 год после операции у пациентов как до, так и старше 45 лет, отмечалось достижение значений FibroTest, соответствующих нормальному диапазону, при этом показатель у пациентов до 45 лет составил 0,18 [0,06–0,25] балла, старше 45 лет – 0,25 [0,12–0,33] балла ($p = 0,03$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона); у лиц, которые имели признаки фиброза печени до операции, – 0,25 [0,20–0,29] и 0,33 [0,27–0,36] балла соответственно ($p = 0,03$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона). Показатель через 24 месяца после вмешательства повысился в динамике у 2 (4,1%) больных до 45 лет и у 2 (13,3%) – старше 45 лет, при этом в обоих случаях отмечалось повышение значения без выхода за пределы достигнутого через 12 месяцев диапазона. У остальных 95,9 и 86,7% пациентов, соответственно, баллы по FibroTest остались на прежнем уровне. Показатель FibroTest через 24 месяца у лиц до 45 лет составил 0,19 [0,08–0,25] баллов, старше 45 лет – 0,27 [0,12–0,34] баллов. Значения баллов FibroTest у пациентов, имевших фиброз печени исходно, через 2 года после операции составили 0,26 [0,19–0,30] и 0,35 [0,30–0,39] баллов соответственно. Различия между значениями FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после вмешательства не были статистически значимы у лиц как до, так и старше 45 лет. Сравнение средних показателей FibroTest в динамике у пациентов до и старше 45 лет показало, что последние достигали больших значений FibroTest через полгода после операции и имели более высокие показатели к 1-му году после вмешательства ($p = 0,01$, U-

критерий Манна – Уитни). У пациентов до 45 лет результат был более устойчив в отдаленном периоде наблюдения, а различия между значениями через 24 месяца у лиц до и старше 45 лет были статистически значимы и ниже у пациентов до 45 лет ($p=0,04$, тест Вилкоксона) (Рисунок 44).

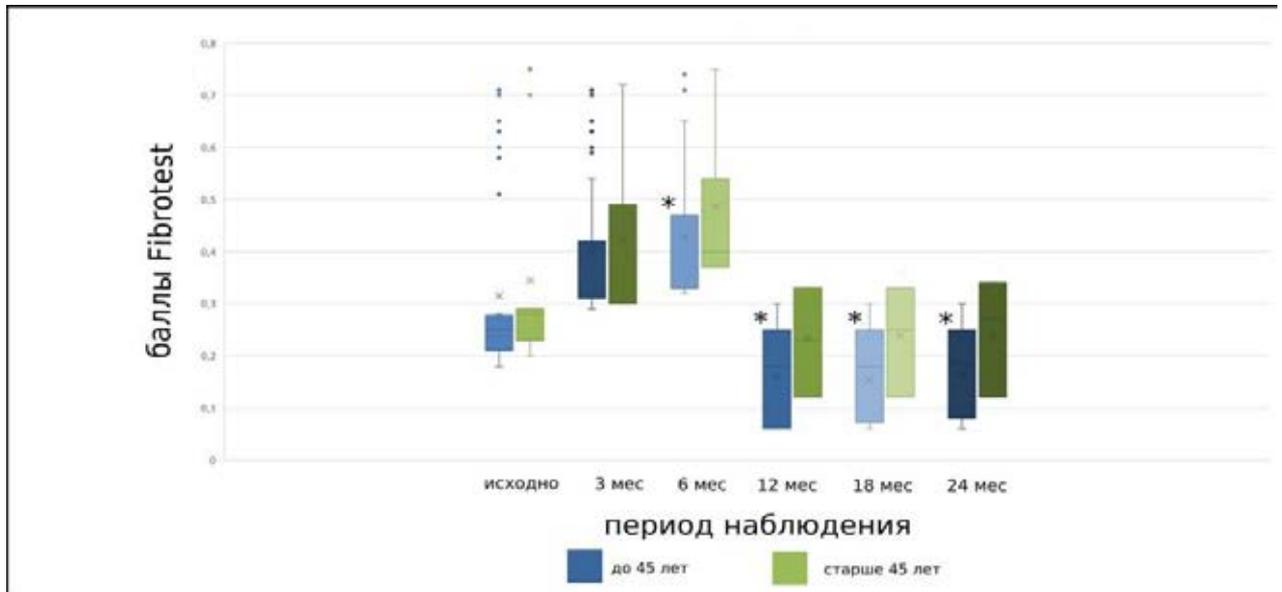


Рисунок 44 – Динамика показателей FibroTest у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛПРЖ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

При сравнении процента EVMIL было отмечено, что пациенты до 45 лет достигали более высоких его значений через 1 год после операции по сравнению с лицами старше 45 лет. Так, у участников исследования до 45 лет процент EVMIL через 12 месяцев составил 73,30 [62,67–80,11]%, старше 45 лет – 65,12 [56,22–76,02]%. Различия между показателями у лиц до и старше 45 лет были статистически значимы ($p=0,03$, U-критерий Манна – Уитни). Также у лиц до 45 лет результаты характеризовались большей устойчивостью в отдаленном послеоперационном периоде, и через 24 месяца процент EVMIL у них составил 71,37 [61,55–80,98]%. У пациентов старше 45 лет показатель снизился и составил 61,12 [52,02–73,00]%, при этом у 2 (13,3%) человек наблюдался возврат массы тела, и их процент EVMIL через 2 года составил 50,12 и 51,98%. Различия между

значениями процента ЕВМІЛ через 24 месяца у лиц до и старше 45 лет были статистически значимы ($p=0,02$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 45).

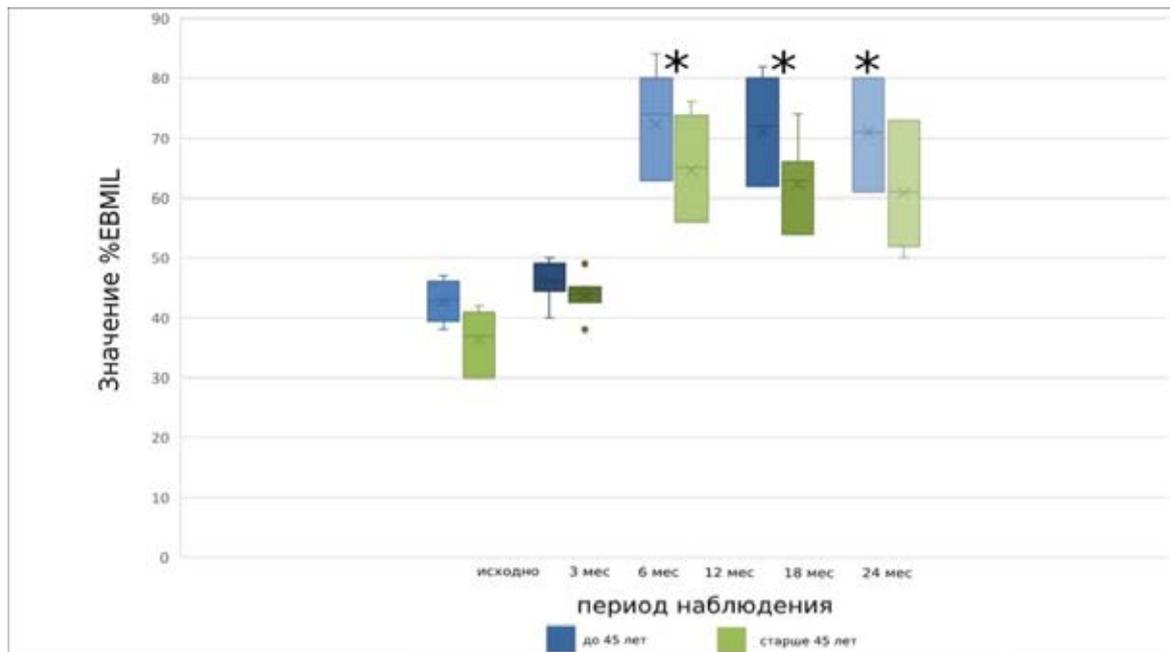


Рисунок 45 – Динамика показателей процента ЕВМІЛ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛПРЖ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше, U-критерий Манна – Уитни

На дооперационном этапе среди пациентов до 45 лет у 10 (20,4%) было отмечено повышение трансаминаз, при этом значение АЛТ составило 41,02 [25,10–43,78] Е/л, АСТ – 39,55 [23,12–41,03] Е/л. Среди пациентов старше 45 лет повышение трансаминаз зарегистрировано у 4 (26,7%) пациентов, при этом значение АЛТ составило 41,77 [25,55–43,77] Е/л, АСТ – 39,78 [23,90–41,11] Е/л.

Через 3 месяца после ЛПРЖ у пациентов как до, так и старше 45 лет увеличились сывороточные уровни АЛТ и АСТ, достигнув максимума значений к 6 месяцам после вмешательства, при этом в подгруппе до 45 лет показатели возросли до 129,11 [115,00–220,13] и 119,17 [102,33–217,03] Е/л соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями, тест Вилкоксона). В подгруппе старше 45 лет значение АЛТ было равно 137,99 [122,11–228,90], АСТ – 126,20

[109,88–225,13] Е/л ($p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями, тест Вилкоксона).

Через 1 год у участников до 45 лет показатель АЛТ достиг 28,11 [19,05–37,20] Е/л, АСТ – 27,45 [17,99–35,15] Е/л ($p = 0,04$ по сравнению с исходными значениями, тест Вилкоксона). У пациентов старше 45 лет сывороточный уровень АЛТ равнялся 34,99 [23,25–40,70] Е/л, АСТ – 34,11 [22,10–39,22] Е/л ($p = 0,04$ по сравнению с исходными значениями, тест Вилкоксона). В течение 2 лет послеоперационного наблюдения показатели АЛТ и АСТ у пациентов до 45, так и старше 45 лет оставались на уровне, достигнутом через 12 месяцев после вмешательства. Различий между значениями АЛТ и АСТ через 1; 1,5 и 2 года после ЛПРЖ у лиц до и старше 45 лет отмечено не было. По результатам сравнительной оценки было показано, что пациенты до 45 лет имели более низкие показатели трансаминаз через полгода и через 1 год после вмешательства по сравнению с пациентами старше 45 лет ($p = 0,01$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 46; 47).

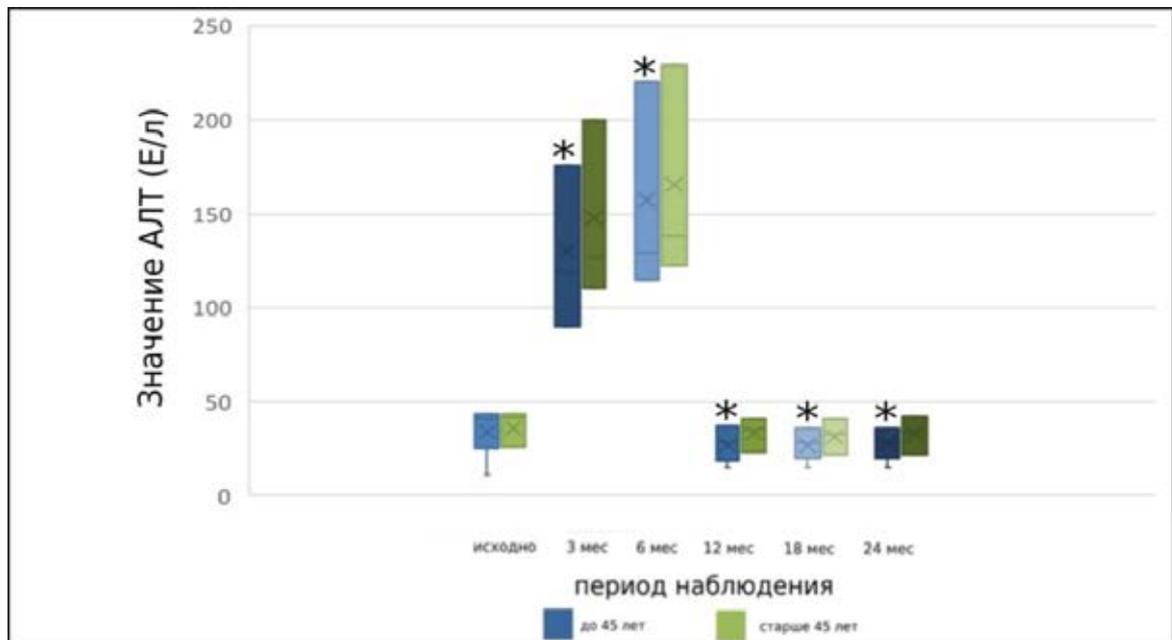


Рисунок 46 – Динамика показателей АЛТ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛПРЖ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

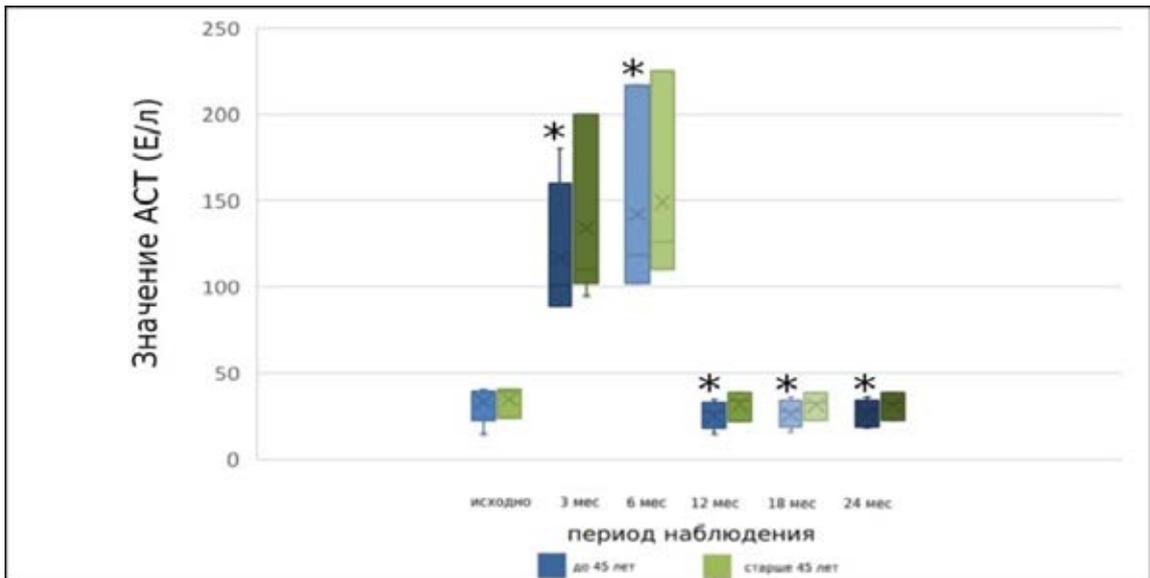


Рисунок 47 – Динамика показателей АСТ у пациентов до 45 и старше 45 лет в группе ЛПРЖ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

При оценке показателей холестаза у 36 (73,5%) пациентов до 45 лет отмечалось повышение ГГТП, при этом его значение составило 67,33 [47,11–83,20] Е/л. Среди лиц старше 45 лет у 11 (73,3%) имелось повышение этого показателя, который был равен 68,40 [48,03–83,41] Е/л. У 9 (18,4%) человек до 45 лет и у 3 (20 %) – старше 45 лет имелось увеличение уровня общего билирубина, при этом его значения составили 23,89 [9,01–29,70] и 23,88 [11,21–29,60] мкмоль/л соответственно. У 17 (34,7%) человек до 45 лет и у 4 (26,7%) старше 45 лет отмечалось повышение ЩФ. Ее значения составили 142,70 [75,10–181,88] и 144,78 [76,11–182,00] Е/л соответственно. Повторное их измерение выявило следующие закономерности: у пациентов до и старше 45 лет через 3 месяца уровень ГГТП возрос, достигнув максимума к полугоду после операции – 68,12 [65,12–74,22] Е/л у больных до 45 лет и 76,11 [70,10–80,92] Е/л – у лиц старше 45 лет ($p=0,04$ по сравнению с исходными значениями, тест Вилкоксона). Через 1 год значение ГГТП у пациентов до 45 лет снизилось до 39,21 [32,17–51,20] Е/л, старше 45 лет – до 45,88 [39,73–57,88] Е/л ($p=0,02$ по сравнению с исходным показателем, тест Вилкоксона). Через полгода после операции у пациентов до и старше 45 лет имелось повышение

общего билирубина с достижением значения 25,98 [13,07–27,76] и 30,66 [17,12–31,70] мкмоль/л соответственно ($p=0,02$ по сравнению с исходными, тест Вилкоксона). Через 1 год после вмешательства у лиц до 45 лет показатель снизился до 20,02 [9,33–21,40] мкмоль/л, у пациентов старше 45 лет – до 22,89 [11,43–23,99] мкмоль/л, при этом различия в показателях исходно и через 12 месяцев не достигли статистической достоверности. У пациентов до 45 и старше 45 лет через 6 месяцев отмечалось повышение ЩФ с достижением значений 148,30 [124,20–285,24] и 153,22 [131,55–290,24] Е/л соответственно ($p=0,02$, по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона). Через 1 год после операции пациенты до 45 лет достигли показателя ЩФ 80,22 [25,66–81,98] Е/л ($p=0,03$, по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона). В отдаленном послеоперационном периоде значения критериев холестаза оставались на уровнях, достигнутых к 12 месяцам после операции. В отношении показателей трансаминаз и холестаза было отмечено сохранение достигнутых значений в течение 24 месяцев после операции. При сравнении динамики показателей холестаза было установлено, что у пациентов до 45 лет были достигнуты более низкие значения ГГТП, ЩФ, общего билирубина через полгода после вмешательства по сравнению с пациентами старше 45 лет ($p=0,03$, U-критерий Манна – Уитни). У лиц до 45 лет значения ГГТП, ЩФ через 12 месяцев были ниже по сравнению с пациентами старше 45 лет ($p=0,03$, U-критерий Манна – Уитни), а различия между значениями общего билирубина в этот период не достигли статистической значимости (Рисунок 48; 49).

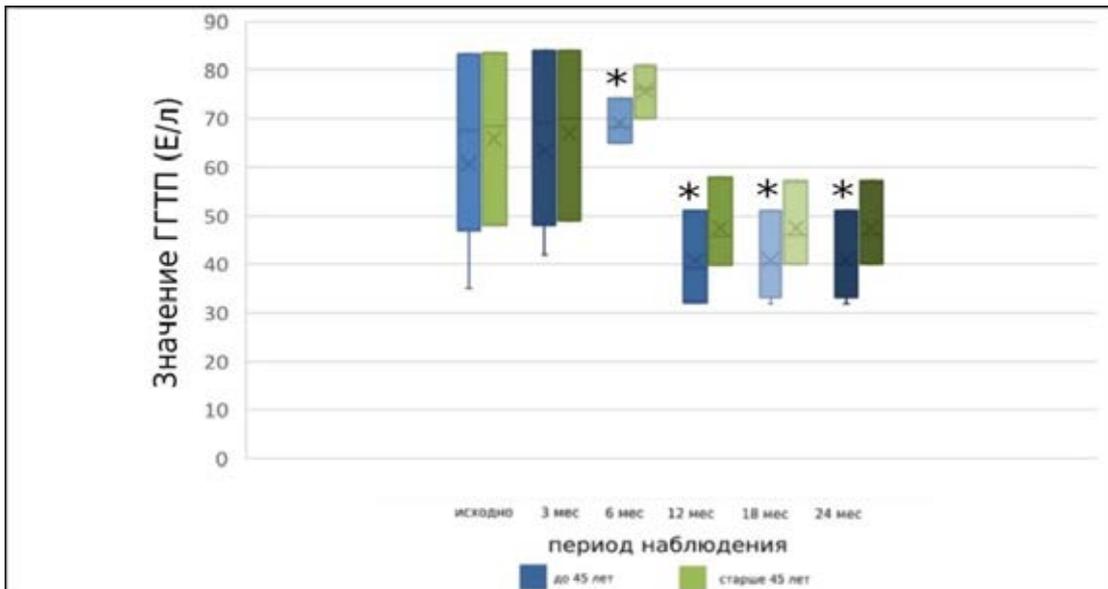


Рисунок 48 – Динамика показателей ГГТ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛПРЖ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

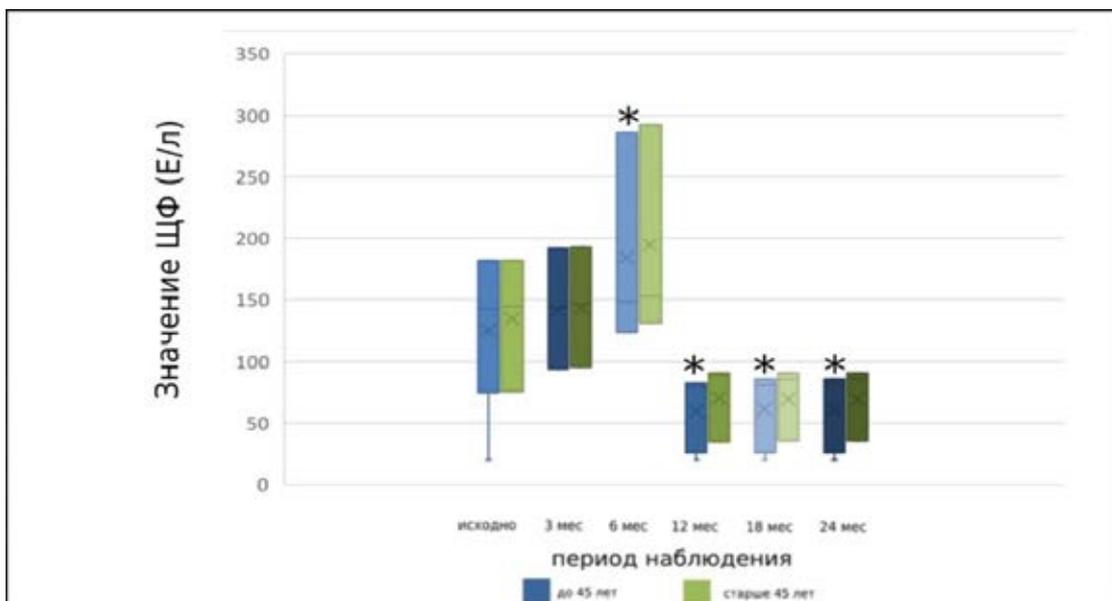


Рисунок 49 – Динамика показателей ЩФ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛПРЖ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

При оценке показателей липидограммы исходно у 41 (83,7%) пациента до 45 лет и у 13 (86,7%) старше 45 лет отмечалось повышение ТГ и снижение уровня

ЛПВП, при этом значения ТГ составили 2,03 [1,82–2,58] и 2,13 [1,94–2,64] ммоль/л соответственно, ЛПВП – 0,45 [0,41–0,57] и 0,41 [0,36–0,52] ммоль/л соответственно. Через 1 год после интервенции у пациентов до 45 лет показатель ТГ снизился до 1,51 [0,99–1,80] ммоль/л, ЛПВП – до 1,03 [0,80–1,22] ммоль/л ($p < 0,001$, различия между исходными показателями и значениями через 12 месяцев были статистически значимы, тест Вилкоксона). У больных старше 45 лет ТГ снизились до 1,65 [1,10–1,93] ммоль/л, ЛПВП – до 1,00 [0,73–1,19] ммоль/л ($p < 0,001$, различия между исходными показателями и значениями через 12 месяцев были статистически значимы, тест Вилкоксона). В течение 2 лет после операции у 2 (4,1 %) пациентов до 45 лет и у 5 (33,3 %) старше 45 лет в динамике имелось повышение ТГ и снижение ЛПВП. Значение ТГ у лиц до 45 лет через 24 месяца составило 1,53 [0,99–1,81] ммоль/л, ЛПВП – 1,02 [0,77–1,21] ммоль/л, у лиц старше 45 лет – 1,69 [1,12–1,97] ммоль/л, ЛПВП – 0,98 [0,72–1,19] ммоль/л. Различия между значениями через 12 и 24 месяца достигли статистической значимости только у пациентов старше 45 лет в отношении показателя ТГ ($p = 0,03$, Т-критерий Вилкоксона). У пациентов до 45 лет значения ТГ и ЛПВП через 1 год после операции были ниже по сравнению с лицами старше 45 лет, и отмечен более устойчивый результат влияния вмешательства на дислипидемию в отдаленном периоде по сравнению с лицами старше 45 лет ($p = 0,01$, U-критерий Манна – Уитни). Исходно у 35 (71,4%) участников исследования до 45 лет и 11 (73,3%) – старше 45 лет наблюдалось увеличение размеров печени, у 47 (95,9%) пациентов до 45 лет и у 14 (93,3%) старше 45 лет – диффузная неоднородность, у 46 (93,9%) больных до 45 лет и 13 (86,7%) старше 45 лет отмечалась гиперэхогенность паренхимы печени по данным УЗИ.

При оценке динамики данных УЗИ печени у пациентов до и старше 45 лет не было отмечено статистически значимых различий исходно, через 3 и 6 месяцев после операции по критериям НАЖБП. Через 1 год после ЛПРЖ нормализация размеров наблюдалась у 21 (42,9%) пациента до 45 лет и у 6 (40%) старше 45 лет (различия с исходными данными имелись, но не достигли статистической значимости), регресс диффузной неоднородности – у 28 (57,1%) до 45 лет и у 8

(53,3%) – старше 45 лет ($p=0,04$, F-критерий Фишера), гиперэхогенности – у 26 (53,1%) пациентов до 45 лет и у 8 (53,3%) - старше 45 лет ($p=0,0009$, F-критерий Фишера). Различия в динамике УЗ-данных между лицами до и старше 45 лет не достигли статистической значимости.

У 5 (10,2%) пациентов до 45 лет через 6 месяцев отмечалось появление осложнений I классификации по Clavien-Dindo. Случаев возникновения осложнений II по классификации Clavien-Dindo выявлено не было. У 4 (26,7 %) больных старше 45 лет через полгода были зарегистрированы осложнения I по классификации Clavien-Dindo. Негативных последствий, расцененных как II по классификации Clavien-Dindo, также отмечено не было. При сравнении частоты развития осложнений было отмечено, что у пациентов старше 45 лет они наблюдались чаще ($p<0,05$, F-критерий Фишера).

Таким образом, ЛПРЖ имела больший эффект на критерии НАЖБП у пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами старше 45 лет. У последних в большей степени отмечалось усугубление НАЖБП через 6 месяцев после вмешательства, а ее биохимические критерии достигали более высоких цифр. Процент осложнений у лиц старше 45 лет был достоверно выше. Положительный эффект ЛПРЖ на течение НАЖБП, регистрируемый через 1 год после операции, был более выражен у лиц до 45 лет и характеризовался большей устойчивостью в отдаленном периоде. Следует отметить, что пациенты до 45 лет достигали более высоких значений процента ЕВМПЛ по сравнению с лицами старше 45 лет, а 2 случая значимого возврата веса в отдаленном периоде наблюдались у пациентов старше 45 лет.

Была произведена сравнительная оценка влияния операции ЛЖШ на течение НАЖБП у пациентов до и старше 45 лет. Исходное распределение показателей FibroTest в соответствии со стадией по METAVIR в группе ЛЖШ по возрастным категориям отражена на Рисунке 50.

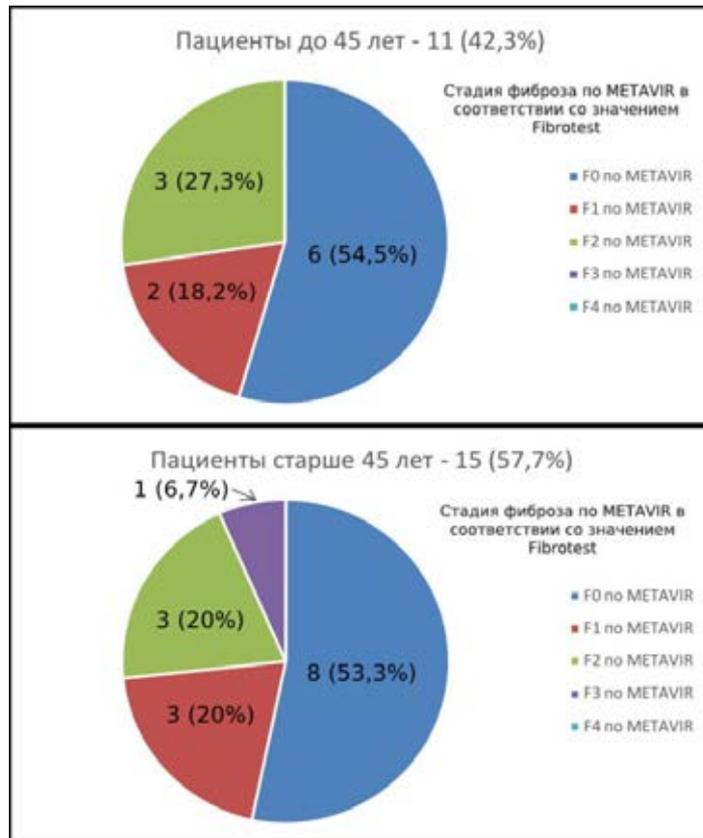


Рисунок 50 – Значения FibroTest в соответствии со стадиями по METAVIR исходно в группе ЛЖШ у пациентов до и старше 45 лет

Показатель FibroTest исходно у всех пациентов до 45 лет составил 0,31 [0,15–0,37] балла, у лиц, имевших фиброз печени – 0,52 [0,32–0,58] балла, у всех пациентов старше 45 лет – 0,34 [0,18–0,38] балла; у больных, имевших фиброз печени, – 0,57 [0,36–0,62] баллов. Через 3 месяца после ЛЖШ у пациентов до и старше 45 лет отмечалось усугубление биохимических критериев НАЖБП с нарастанием ухудшения к 6 месяцам, при этом показатель FibroTest через полгода у всех участников составил 0,55 [0,39–0,59] и 0,65 [0,47–0,66] соответственно ($p=0,03$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона). У пациентов с дооперационным фиброзом печени показатель FibroTest через 6 месяцев после вмешательства составил 0,61 [0,45–0,65] и 0,68 [0,52–0,73] балла соответственно ($p<0,001$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). Через 1 год после ЛЖШ у всех пациентов до 45 лет наблюдалось достижение значений FibroTest, соответствующих диапазону 0,12 [0,11–0,16], у лиц старше 45 лет – 0,19 [0,18–0,23] балла ($p<0,001$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона).

У пациентов до 45 лет с исходным фиброзом печени он составил 0,31 [0,26–0,36] балл, старше 45 лет – 0,38 [0,33–0,44] баллов ($p < 0,001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). В период двухлетнего наблюдения у 1 (6,7 %) пациента старше 45 лет отмечалось повышение показателя FibroTest по отношению к значению через 1 год без выхода за пределы достигнутого через 12 месяцев диапазона. Значение FibroTest через 24 месяца у всех пациентов до 45 лет составили 0,14 [0,15–0,18], старше 45 лет – 0,21 [0,18–0,24] балла. Значение FibroTest у пациентов до 45 лет, имевших фиброз печени исходно, через 2 года после операции составило 0,33 [0,28–0,37] балла, старше 45 лет – 0,39 [0,32–0,42] баллов. Значимых различий между баллами FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после операции у лиц как до, так и старше 45 лет выявлено не было.

Таким образом, пациенты старше 45 лет достигали более высоких показателей FibroTest как через полгода после вмешательства, так и через 12 месяцев после операции, а эффективность ЛЖШ в отношении нормализации FibroTest у участников до 45 лет была выше по сравнению с лицами старше 45 лет ($p = 0,01$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 51).

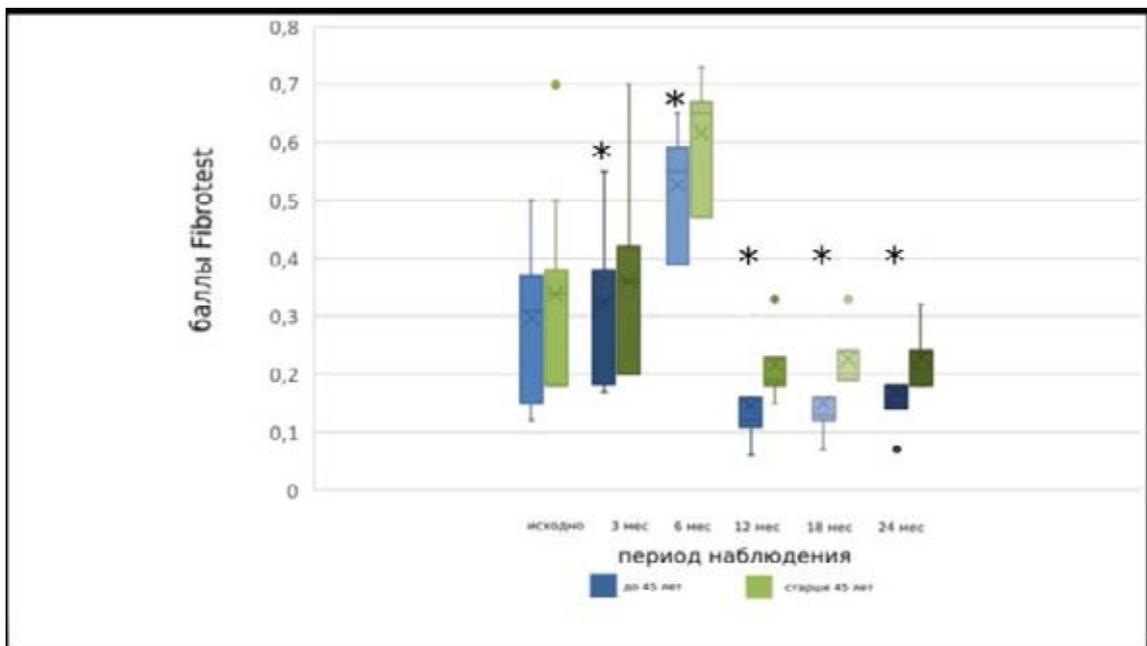


Рисунок 51 – Динамика показателей FibroTest у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

Показатель процента ЕВМІЛ через 1 год после ЛЖШ у лиц до 45 лет составил 78,29 [67,33–87,36]%, старше 45 лет – 72,15 [64,85–80,36]%, при этом у участников до 45 лет он был достоверно выше ($p=0,03$, U-критерий Манна – Уитни). У пациентов до 45 лет результаты были более устойчивы в отдаленном послеоперационном периоде. Так, через 24 месяца процент ЕВМІЛ у них составил 77,07 [65,55–86,22]%. У пациентов старше 45 лет показатель был равен 68,00 [61,02-79,00]%, при этом у 1 (6,7%) человека наблюдался возврат массы тела, и его процент ЕВМІЛ через 2 года составил 54,11%. Различия между значениями процента ЕВМІЛ через 24 месяца у лиц до и старше 45 лет были статистически значимы ($p=0,02$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 52).

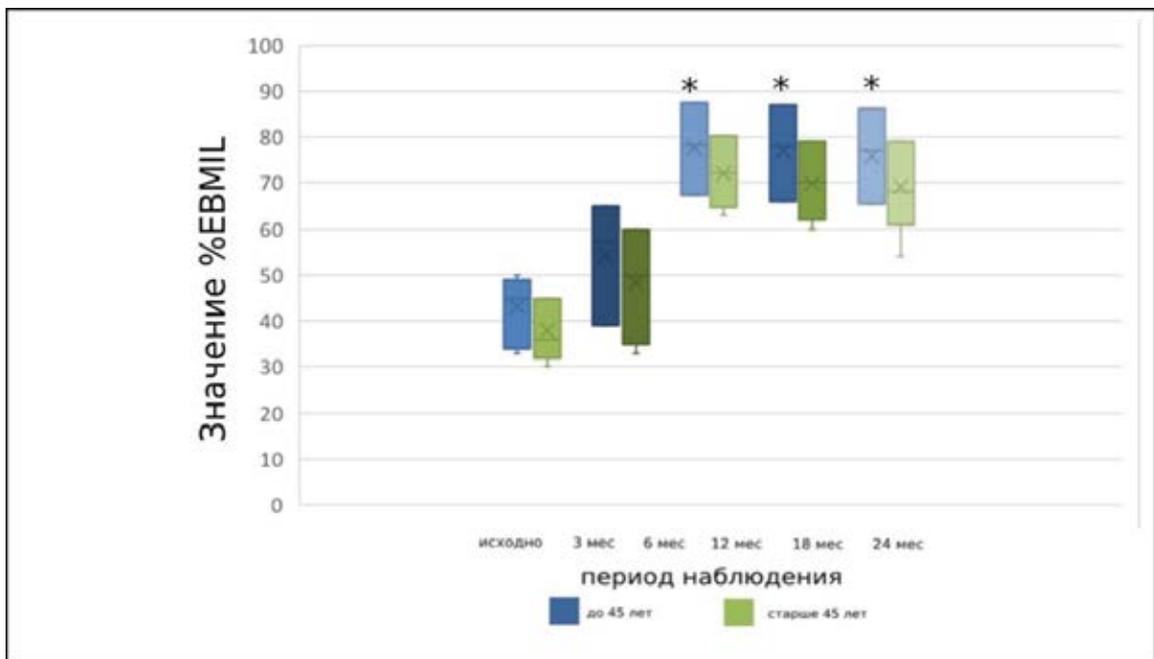


Рисунок 52 – Динамика показателей процента ЕВМІЛ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

У пациентов до 45 лет значение АЛТ исходно составило 52,12 [21,11–58,09] Е/л, АСТ – 53,03 [24,00–58,22] Е/л. У лиц старше 45 лет АЛТ равнялось 47,44 [28,51–59,33] Е/л, АСТ – 46,68 [25,11–50,28] Е/л. Через 3 месяца после ЛЖШ у пациентов как до, так и старше 45 лет увеличились АЛТ и АСТ ($p < 0,0001$, F-критерий Фишера). Показатели АЛТ у лиц до 45 лет возросли до 167,80 [120,44–

210,10] Е/л, АСТ – до 164,22 [102,15–208,12] Е/л ($p < 0,0001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона), у лиц старше 45 лет – до 186,13 [130,15–247,16] и 184,20 [120,44–235,10] Е/л соответственно ($p < 0,0001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). Через 1 год у пациентов до 45 лет уровни АЛТ и АСТ составили 21,24 [16,11–28,12] и 22,01 [15,59–26,00] Е/л соответственно ($p = 0,04$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). У пациентов старше 45 лет они были равны 28,55 [22,32–33,54] и 33,76 [24,22–41,72] Е/л соответственно ($p = 0,04$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). Отмечено, что пациенты до 45 лет достигали более низких значений трансаминаз через полгода и через 1 год после вмешательства по сравнению с пациентами старше 45 лет ($p = 0,01$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 54; 55).

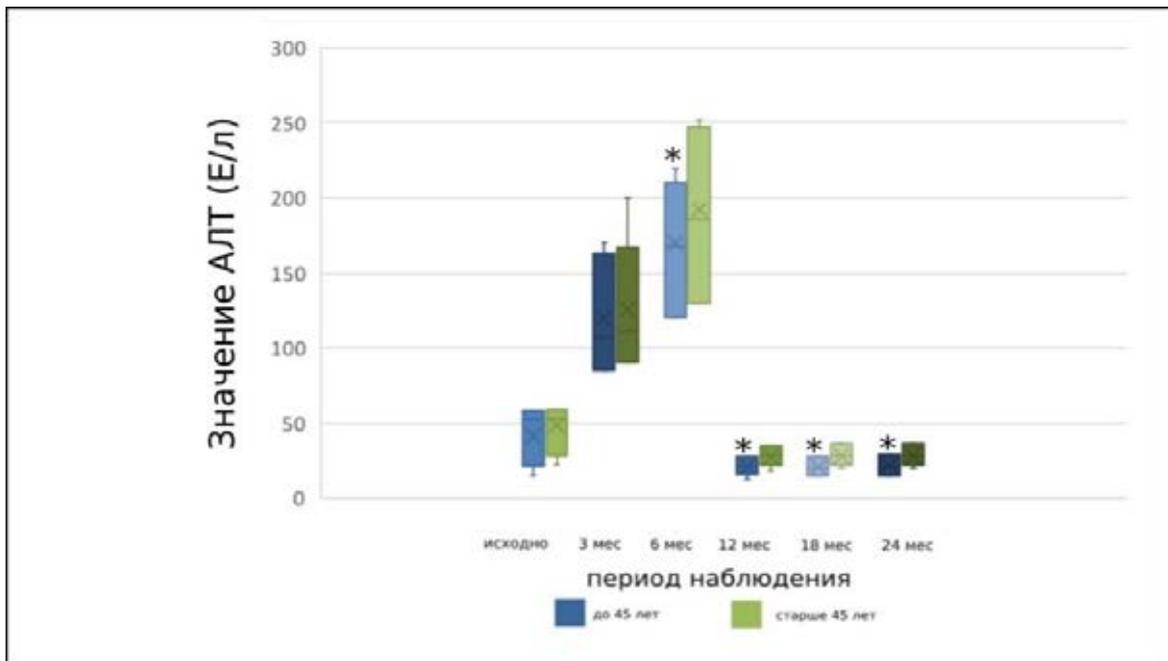


Рисунок 54 – Динамика показателей АЛТ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

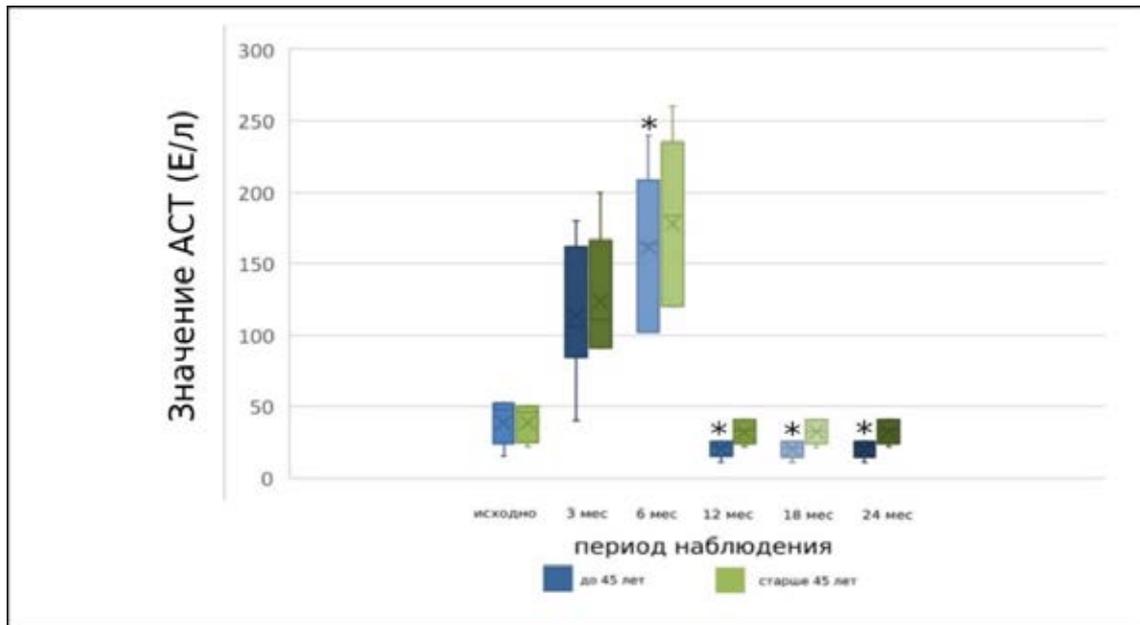


Рисунок 55 – Динамика показателей АСТ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

У 8 (72,7%) пациентов до 45 лет и у 11 (73,3%) старше 45 лет отмечалось повышение ГГТП, при этом ее значение у лиц до 45 лет исходно составило 61,08 [53,32–85,49] Е/л, старше 45 лет – 63,15 [56,33–87,21] Е/л. Через 3 месяца наблюдалось повышение ГГТП с достижением значения через 6 месяцев у лиц до 45 лет – 67,33 [41,10–90,02] Е/л, старше 45 лет – 74,33 [47,17–105,02] Е/л ($p=0,04$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона), а через 1 год после операции ее значение у лиц до 45 лет снизилось до 36,35 [34,07–42,11] Е/л, у лиц старше 45 лет – 46,50 [40,97–49,00] Е/л ($p=0,04$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). У 3 (27,3%) пациентов до 45 лет и у 5 (33,3%) старше 45 лет отмечалось повышение общего билирубина, при этом показатель у лиц до 45 лет исходно составил 24,32 [11,76–26,65] мкмоль/л, старше 45 лет – 26,52 [11,76–27,65] мкмоль/л. Через 3 месяца отмечался его рост с достижением к полугоду у лиц до 45 лет значения 29,03 [17,99–36,01] мкмоль/л, у лиц старше 45 лет – 38,14 [21,33–41,59] мкмоль/л ($p=0,03$, по сравнению с исходным показателем, тест Вилкоксона). Через 1 год после операции значение общего билирубина у больных до 45 лет составило 14,21 [9,04–18,37] мкмоль/л, у лиц старше 45 лет – 18,23 [11,22–

20,55] мкмоль/л ($p=0,04$, по сравнению с исходными, тест Вилкоксона). У 9 (81,8 %) пациентов до 45 лет и у 11 (73,3%) старше 45 лет отмечалось повышение ЩФ. Значение исходно у пациентов до 45 лет составило 155,98 [75,98–177,12] Е/л, старше 45 лет – 158,95 [78,22–180,30] Е/л. Через 3 месяца отмечалось увеличение ЩФ с достижением максимального значения к 6 месяцам после вмешательства, при этом у пациентов до 45 лет оно было равно 165,74 [127,10–292,33] Е/л, старше 45 лет – 173,99 [136,90–299,77] Е/л ($p=0,04$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона), а через 1 год показатель ЩФ снизился у лиц до 45 лет до 75,11 [25,11–81,20] Е/л, у лиц старше 45 лет – 85,29 [33,12–85,15] Е/л ($p=0,03$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). В отношении показателей трансаминаз и холестаза было отмечено сохранение достигнутых значений в течение 24 месяцев после операции. При сравнении динамики показателей холестаза было получено, что пациенты до 45 лет достигали более низких значений ГГТП, ЩФ, общего билирубина через полгода после вмешательства по сравнению с пациентами старше 45 лет ($p=0,03$, U-критерий Манна – Уитни). У лиц до 45 лет значения ГГТП, ЩФ через 12 месяцев были ниже по сравнению с пациентами старше 45 лет ($p=0,03$, U-критерий Манна – Уитни), а различия между значениями общего билирубина в этот период не достигли статистической значимости (Рисунок 56; 57).

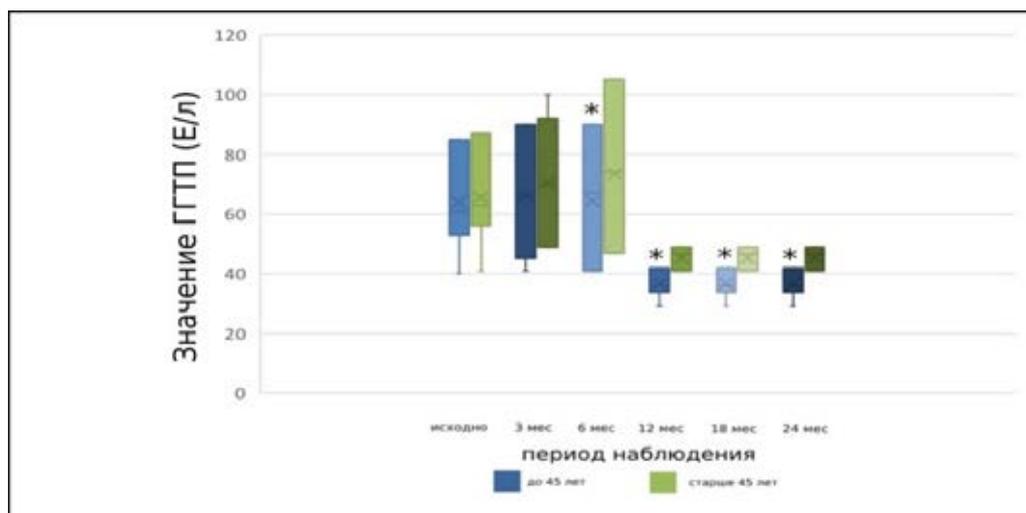


Рисунок 56 – Динамика показателей ГГТП у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

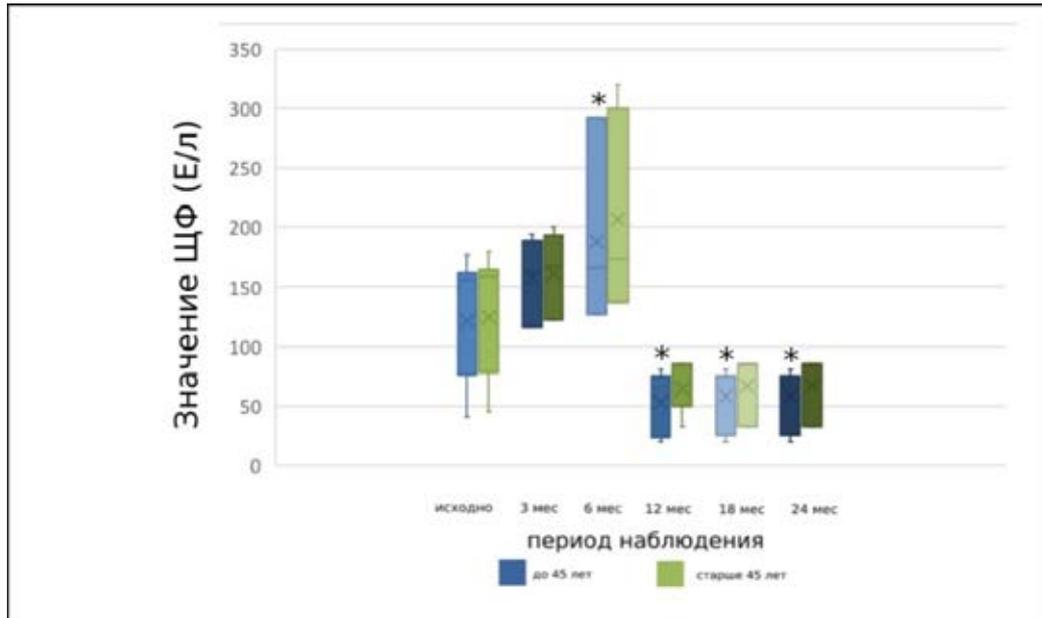


Рисунок 57 – Динамика показателей ЩФ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

У 9 (81,8%) пациентов до 45 лет и у 13 (86,7%) старше 45 лет отмечалось повышение ТГ и снижение уровня ЛПВП. У пациентов до 45 лет ТГ были равны 1,99 [1,87–2,40] ммоль/л, ЛПВП – 0,45 [0,42–0,57] ммоль/л, у лиц старше 45 лет – 2,12 [1,96–2,61] и 0,35 [0,32–0,45] ммоль/л соответственно. Через 1 год после операции у больных до 45 лет ТГ снизились до 1,40 [0,90–1,66] ммоль/л, старше 45 лет – 1,60 [1,10–1,80] ммоль/л ($p=0,0003$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона), ЛПВП – до 1,14 [0,88–1,30] и 1,05 [0,86–1,22] ммоль/л соответственно ($p=0,013$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). В течение 2 лет после вмешательства у 2 (13,3%) пациентов старше 45 лет повысились ТГ и снизились ЛПВП. Значение ТГ через 24 месяца у лиц до 45 лет составило 1,40 [0,90–1,67], старше 45 лет – 1,62 [1,13–1,82] ммоль/л. Показатель ЛПВП у пациентов до 45 лет был равен 1,11 [0,86–1,21] ммоль/л, старше 45 лет – 1,01 [0,76–1,26] ммоль/л. Различия с показателем через 1 год после ЛЖШ не достигли статистической достоверности.

У пациентов до 45 лет отмечены более низкие значения ТГ и более высокие показатели ЛПВП через 1 год после операции и более устойчивый результат влияния операции на дислипидемию в отдаленном периоде по сравнению с лицами старше 45 лет ($p=0,01$, U-критерий Манна – Уитни). Исходно у 8 (72,7%) больных до 45 лет и у 11 (73,3%) старше 45 лет наблюдалось увеличение размеров печени; у 11 (100%) человек до 45 лет и у 15 (100%) старше 45 лет – диффузная неоднородность; у 10 (90,9%) пациентов до 45 лет и у 14 (93,3%) старше 45 лет отмечалась гиперэхогенность паренхимы печени по данным УЗИ. При оценке динамики данных УЗИ печени у пациентов до и старше 45 лет не отмечалось статистически значимых различий исходно, через 3 и 6 месяцев после операции. Через 1 год после ЛЖШ нормализация размеров наблюдалась у 7 (63,6%) пациентов до 45 лет и у 9 (60%) старше 45 лет (различия с исходными данными не достигли статистической значимости), регресс диффузной неоднородности – у 8 (72,7%) пациентов до 45 лет и у 10 (66,7%) старше 45 лет ($p=0,04$, F-критерий Фишера), гиперэхогенности – у 8 (72,7%) пациентов до 45 лет и у 10 (66,7%) старше 45 лет ($p=0,0009$, F-критерий Фишера). Различия в динамике УЗ-данных между лицами до и старше 45 лет не достигли статистической значимости. У 3 (27,3%) пациентов до 45 лет через 6 месяцев после операции отмечалось появление осложнения I по классификации Clavien-Dindo. Случаев возникновения осложнений II классификации по Clavien-Dindo выявлено не было. Через полгода 2 (13,3 %) участника старше 45 лет имели осложнения I по классификации Clavien-Dindo. Осложнения II по классификации Clavien-Dindo были зарегистрированы у 3 (20%) пациентов старше 45 лет. При сравнении частоты развития осложнений было установлено, что у пациентов старше 45 лет они наблюдались чаще ($p<0,05$, F-критерий Фишера), при этом только у пациентов старше 45 лет были зарегистрированы осложнения II по классификации Clavien-Dindo. Таким образом, выявлено, что ЛЖШ имеет больший эффект на критерии НАЖБП у пациентов до 45 лет по сравнению с таковыми старше 45 лет. У последних в большей степени отмечалось усугубление НАЖБП через 6 месяцев и более высокий процент осложнений. Пациенты до 45 лет достигали более высоких значений процента

ЕВМІЛ по сравнению с больными старше 45 лет, а случай значимого возврата веса в отдаленном периоде наблюдался у лиц старше 45 лет. Была произведена оценка влияния операции ЛМЖШ на течение НАЖБП у пациентов до 45 и старше 45 лет (Таблица 2). Исходное распределение показателей FibroTest в соответствии со стадией по METAVIR в группе ЛМЖШ по возрастным категориям отражена на Рисунке 58.

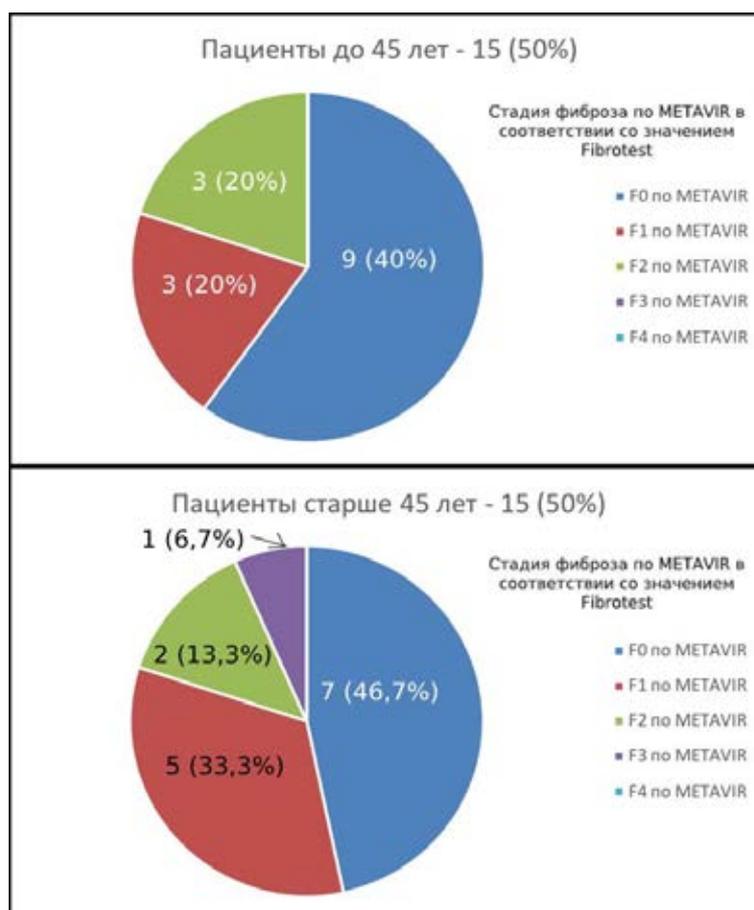


Рисунок 58 – Значения FibroTest в соответствии со стадиями по METAVIR исходно в группе ЛМЖШ у пациентов до 45 и старше 45 лет

Показатель FibroTest исходно у лиц до 45 лет исходно составил 0,34 [0,27–0,38] балла, у пациентов, имевших фиброз печени – 0,50 [0,40–0,62] баллов. Показатель FibroTest исходно у всех пациентов старше 45 лет составил 0,36 [0,31–0,41] баллов; у лиц, имевших фиброз исходно, – 0,54 [0,43–0,66] балла. При повторном измерении FibroTest через 3 месяца было отмечено нарастание показателя в динамике у пациентов как до, так и старше 45 лет, с достижением максимума к 6 месяцам, при этом его значение через полгода составило у всех

больных до 45 лет - 0,48 [0,40–0,60] ($p < 0,001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). У пациентов до 45 лет с фиброзом печени исходно показатель FibroTest через 6 месяцев был равен 0,57 [0,49–0,66] балла ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). Показатель через полгода у всех участников исследования старше 45 лет составил 0,56 [0,48–0,69] ($p < 0,001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). У пациентов старше 45 лет с фиброзом печени исходно показатель FibroTest через 6 месяцев составил 0,64 [0,56–0,71] балла ($p < 0,001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). Значение теста через 1 год после операции у всех пациентов до 45 лет составило 0,14 [0,09–0,16] баллов ($p < 0,001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона); у лиц, имевших фиброз печени исходно, – 0,31 [0,27–0,36] балл ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). У всех пациентов старше 45 лет значение FibroTest было равно 0,19 [0,11–0,21] баллов ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона); у лиц, имевших фиброз печени исходно, – 0,38 [0,32–0,42] баллов ($p < 0,001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). Показатель FibroTest через 24 месяца у всех пациентов до 45 лет составил 0,15 [0,10–0,17] баллов. У пациентов до 45 лет, имевших фиброз печени исходно, его значение через 2 года после операции составило 0,32 [0,31–0,38] балла. У 2 (13,3 %) человек старше 45 лет в период двухлетнего наблюдения было отмечено повышение FibroTest по отношению к значению через 12 месяцев без выхода за пределы достигнутого через 1 год диапазона. Значение FibroTest через 24 месяца у всех пациентов старше 45 лет составило 0,22 [0,12–0,23] балла. У лиц старше 45 лет, имевших фиброз печени исходно, его показатель через 2 года после операции был равен 0,40 [0,33–0,43] балла. Значимых различий между баллами FibroTest через 1; 1,5 и 2 года у пациентов до и старше 45 лет выявлено не было.

Таким образом, было отмечено, что пациенты старше 45 лет достигали более высоких показателей FibroTest как через 6, так и через 12 месяцев после ЛМЖШ, а эффективность ЛМЖШ в отношении нормализации FibroTest у пациентов до 45

лет была выше по сравнению с лицами старше 45 лет ($p=0,01$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 59).

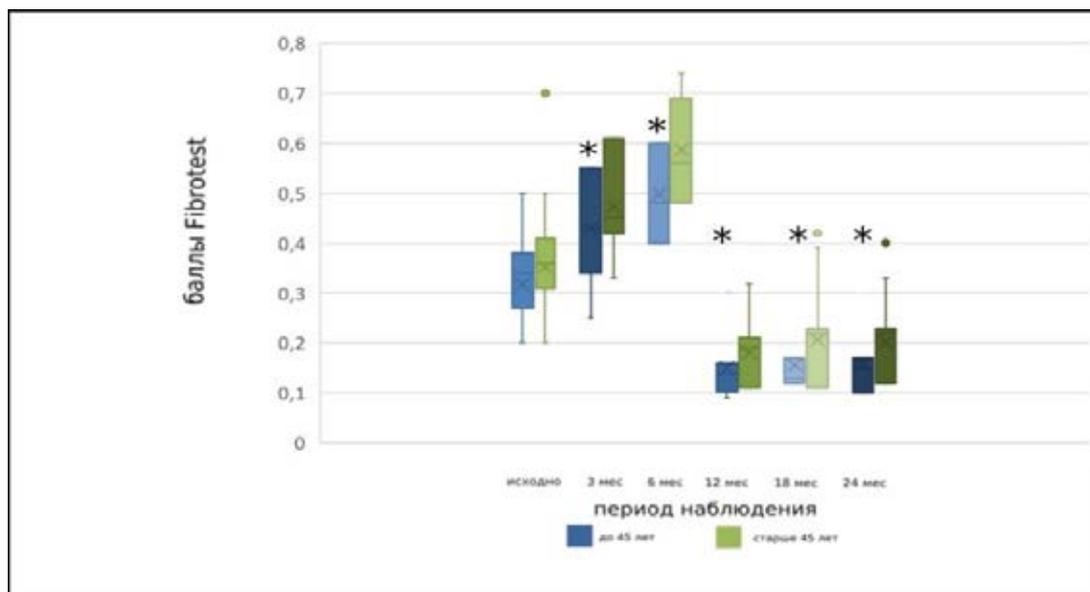


Рисунок 59 – Динамика показателей FibroTest у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛМЖШ

Примечание: * – $p<0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

Значение процента EBMIL через 1 год после ЛМЖШ у лиц до 45 лет составило 76,77 [69,28–85,89]%, старше 45 лет – 72,21 [65,33–82,01]%. У больных до 45 лет через 12 месяцев он был достоверно выше ($p=0,03$, U-критерий Манна – Уитни).

У пациентов до 45 лет также результаты были более устойчивы в отдаленном послеоперационном периоде. Через 24 месяца процент EBMIL у них был равен 75,21 [64,55–83,17]%. У пациентов старше 45 лет показатель составил 66,22 [60,02–77,54]%, при этом у 1 (6,7%) человека наблюдался возврат массы тела, и его процент EBMIL через 2 года составил 51,26%. Различия между значениями процента EBMIL через 24 месяца у лиц до и старше 45 лет были статистически значимы ($p=0,02$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 60).

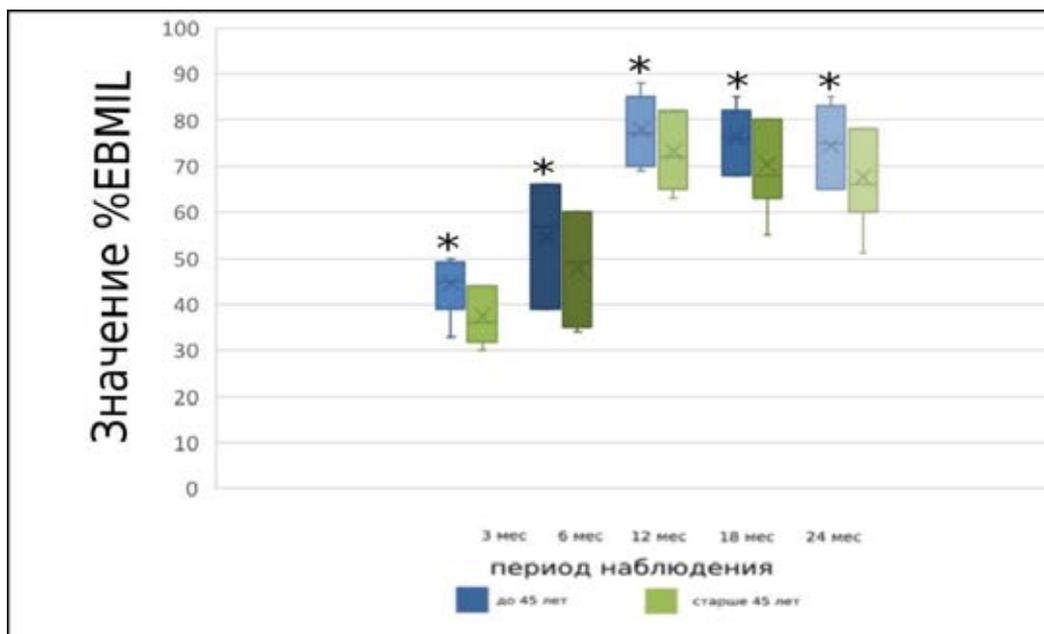


Рисунок 60 – Динамика показателей процента ЕВМІЛ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

Среди лиц до 45 лет повышение трансаминаз было отмечено в 4 (26,7%) случаях. Показатель АЛТ у пациентов до 45 лет составил 65,06 [46,11–68,79] Е/л, АСТ – 52,80 [40,01–54,01] Е/л. Среди больных старше 45 лет повышение АЛТ и АСТ было отмечено в 4 (26,7%) случаях. Значение АЛТ у пациентов старше 45 лет составило 65,02 [46,12–69,99] Е/л, АСТ – 55,80 [42,92–57,21] Е/л. Через 3 месяца после операции был произведен контроль этих показателей в динамике: у всех пациентов как до, так и старше 45 лет отмечался рост сывороточных уровней АЛТ и АСТ, которые достигли максимума значений к 6 месяцам после вмешательства ($p < 0,001$, F-критерий Фишера). Значение АЛТ у лиц до 45 лет увеличилось до 176,98 [123,34–229,98] Е/л, АСТ – до 165,89 [108,12–223,91] Е/л ($p < 0,0001$ по сравнению с исходными значениями, тест Вилкоксона), у пациентов старше 45 лет показатель АЛТ вырос до 188,77 [134,39–242,00] Е/л, АСТ – до 173,55 [117,19–232,27] Е/л ($p < 0,0001$, по сравнению с исходными значениями, тест Вилкоксона). Через 1 год значение АЛТ у лиц до 45 лет достигло 23,79 [16,31–28,80] Е/л, АСТ – 26,77 [16,32–31,12] Е/л ($p < 0,001$, по сравнению с исходными значениями, тест

Вилкоксона), у пациентов старше 45 лет показатель АЛТ был равен 31,76 [25,65–37,21] Е/л, АСТ – 35,16 [26,21–41,00] Е/л ($p < 0,001$, по сравнению с исходными значениями, тест Вилкоксона). Больные до 45 лет имели более низкие значения трансаминаз через 6 месяцев и 1 год после вмешательства по сравнению с пациентами старше 45 лет ($p = 0,01$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 61; 62).

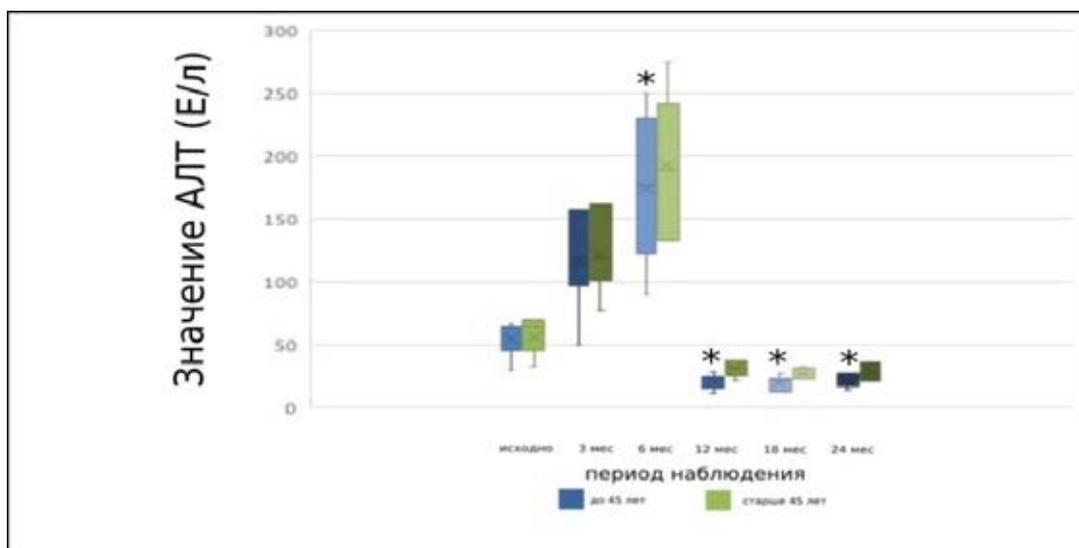


Рисунок 61 – Динамика показателей АЛТ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

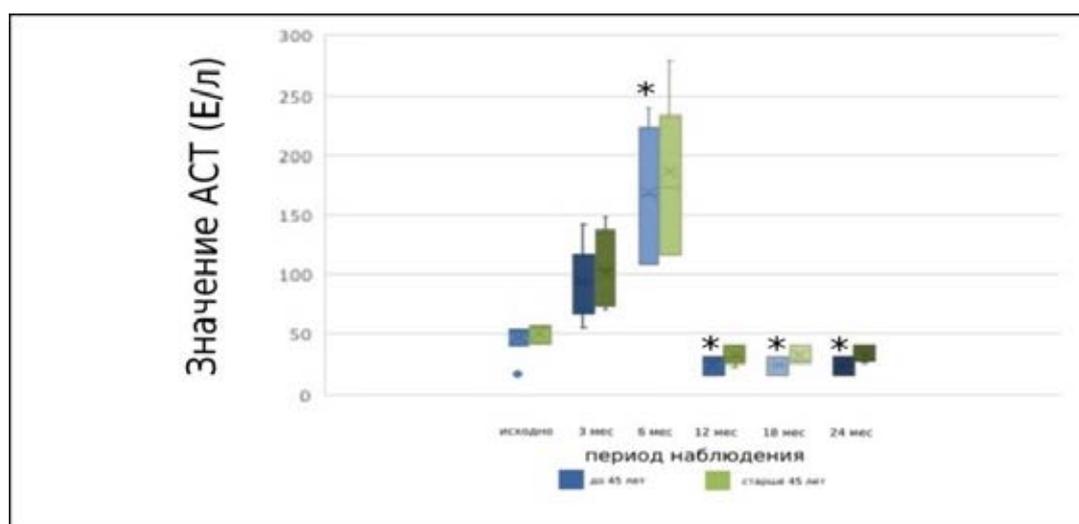


Рисунок 62 – Динамика показателей АСТ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

У 10 (66,7%) пациентов до 45 лет было отмечено повышение ГГТП. Его значение составило 70,12 [45,40–85,10] Е/л. Среди участников старше 45 лет у 12 (80%) зарегистрированы повышенные уровни этого показателя, при этом он равнялся 76,21 [51,21–92,01] Е/л. Через 3 месяца значение ГГТП увеличилось у лиц как до, так и старше 45 лет, и к 6 месяцам у пациентов до 45 лет он достиг 71,31 [45,42–87,16] Е/л по сравнению с исходным показателем – 70,12 [45,40–85,10] Е/л, однако различия не были статистически значимы. У больных старше 45 лет его значение было равно 76,91 [51,22–92,86] Е/л и также не достигло статистической значимости по сравнению с исходным – 76,21 [51,21–92,01] Е/л. Через 1 год после операции ГГТП у лиц до 45 лет была равна 36,15 [30,12–41,20] Е/л ($p=0,04$ по сравнению с исходным показателем, тест Вилкоксона), у лиц старше 45 лет – 49,00 [42,42–52,70] Е/л ($p=0,04$ по сравнению с исходным показателем, тест Вилкоксона).

Среди пациентов до 45 лет у 3 (15%) отмечалось повышение общего билирубина, при этом его значение составило 25,22 [11,21–26,19] мкмоль/л. У 3 (15%) пациентов старше 45 лет было зарегистрировано повышение общего билирубина: показатель составил 25,10 [11,18–26,10] мкмоль/л. Через 6 месяцев после вмешательства у лиц до и старше 45 лет имелось повышение его значения с достижением показателя у участников до 45 лет – 28,22 [18,02–33,26] мкмоль/л ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона), старше 45 лет – 36,21 [23,17–41,21] мкмоль/л ($p=0,03$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). Через 1 год значение у лиц до 45 лет значение общего билирубина достигло 11,23 [6,26–13,23] мкмоль/л ($p=0,04$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона), у лиц старше 45 лет – 21,17 [15,26–23,12] мкмоль/л ($p=0,04$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). У 4 (26,7%) пациентов до 45 лет и у 5 (33,3%) старше 45 лет отмечалось повышение ЩФ, при этом показатель составил 145,32 [76,97–184,33] и 152,88 [79,99–188,22] Е/л соответственно. Через 6 месяцев после операции значение ЩФ у лиц до 45 лет достигло 180,20 [136,12–291,33] Е/л ($p=0,001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона), старше 45 лет – 195,88 [149,11–307,21] Е/л ($p=0,001$, по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). Через 1 год после вмешательства значение ЩФ у

больных до 45 лет составило 71,00 [64,20–76,12] Е/л ($p=0,04$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона), старше 45 лет – 85,01 [78,66–90,18] Е/л ($p=0,04$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). У пациентов до 45 лет значения ЩФ и общего билирубина через полгода после вмешательства были ниже по сравнению с этими показателями у лиц старше 45 лет ($p=0,03$, U-критерий Манна – Уитни). У пациентов до 45 лет значения ГГТП, ЩФ и общего билирубина через 12 месяцев были ниже по сравнению с данными показателями у лиц до 45 лет и старше ($p=0,03$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунки 63–65).

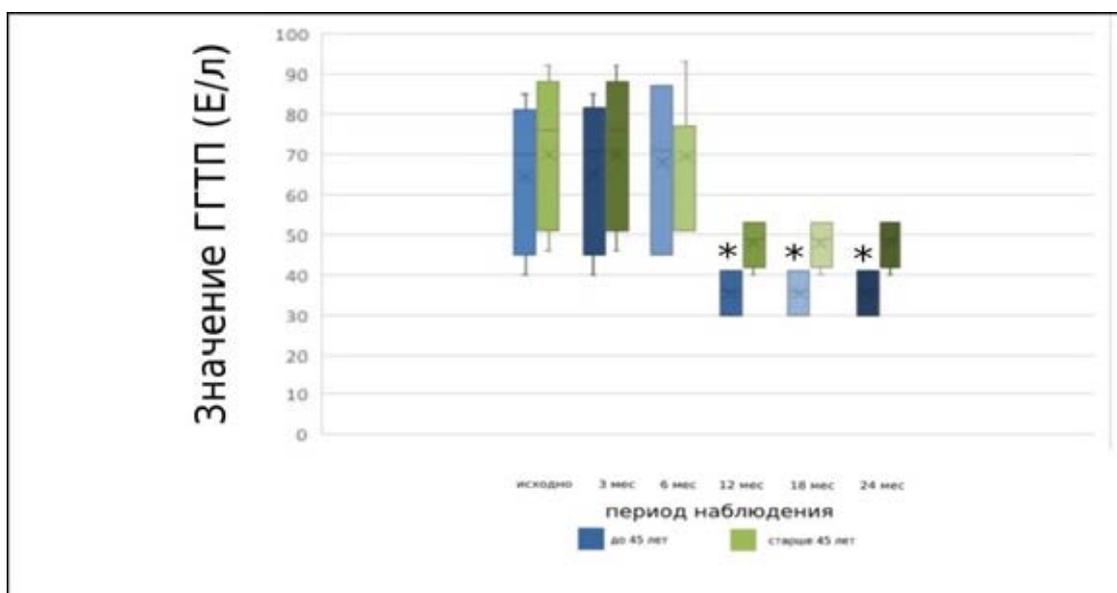


Рисунок 63 – Динамика показателей ГГТП у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

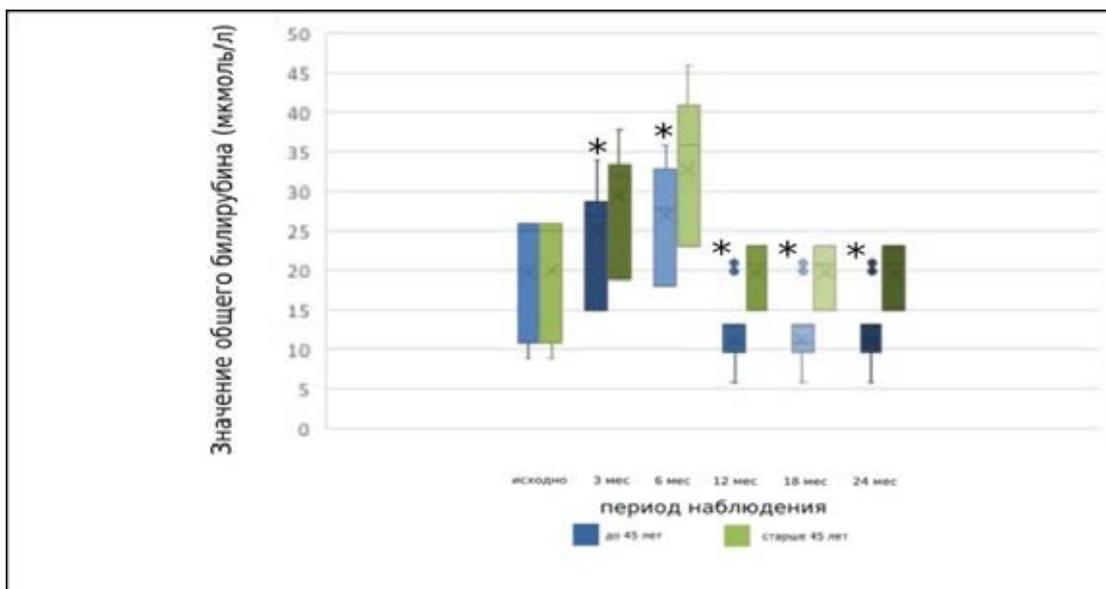


Рисунок 64 – Динамика показателей общего билирубина у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

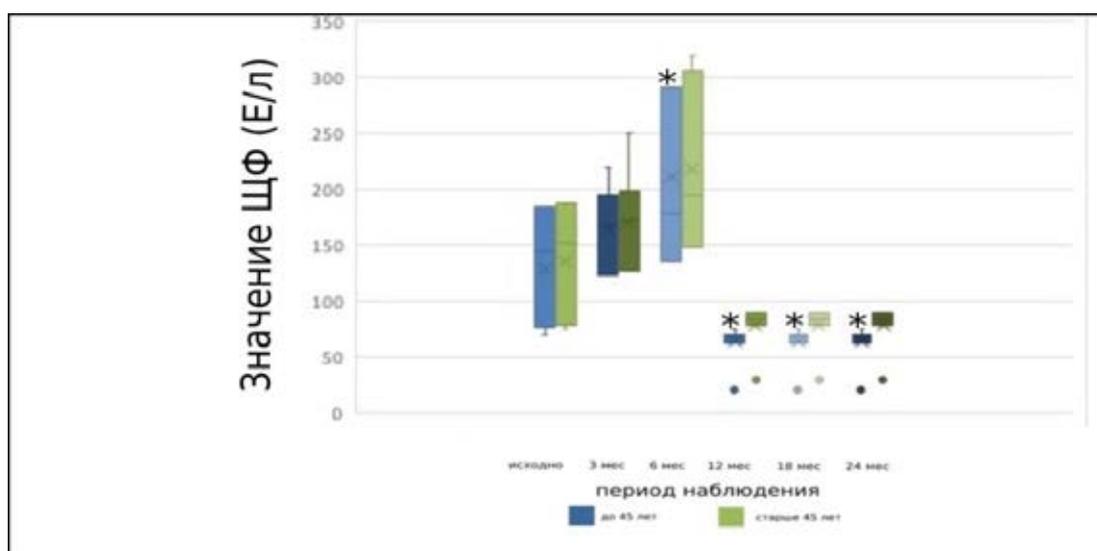


Рисунок 65 – Динамика показателей ЩФ у пациентов до 45 лет и старше 45 лет в группе ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами 45 лет и старше

У 13 (86,7%) пациентов до 45 лет и у 13 (86,7%) старше 45 лет было отмечено повышение ТГ и снижение ЛПВП. Значение ТГ составило 2,42 [1,92–2,58] и 2,47 [1,98–2,65] ммоль/л соответственно, ЛПВП – 0,44 [0,39–0,53] и 0,40 [0,35–0,50]

ммоль/л соответственно. Через 1 год показатель ТГ у лиц до 45 лет был равен 1,46 [1,03–1,65] ммоль/л ($p=0,0003$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона), старше 45 лет – 1,58 [1,17–1,77] ммоль ($p=0,0003$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона). Через 12 месяцев у пациентов до 45 лет показатель ЛПВП составил 1,12 [0,84–1,29] ммоль/л, у лиц старше 45 лет – 1,04 [0,76–1,21] ммоль/л ($p=0,04$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона). У 2 (13,3%) пациентов старше 45 лет отмечалось повышение ТГ и снижение ЛПВП в динамике в течение 24 месяцев после операции, при этом значение ТГ через 2 года у лиц до 45 лет было равно 1,46 [1,12–1,66] ммоль/л, старше 45 лет – 1,60 [1,13–1,79] ммоль/л. Значение ЛПВП у участников исследования до 45 лет было равно 1,11 [0,83–1,26] ммоль/л, старше 45 лет – 1,01 [0,75–1,18] ммоль/л (различия с показателем через 1 год были статистически не значимы). У пациентов до 45 лет отмечены более низкие значения ТГ и более высокие показатели ЛПВП через 1 год после операции. Достигнутый результат был устойчивее в отдаленном периоде по сравнению с лицами старше 45 лет ($p=0,01$, U-критерий Манна – Уитни). Исходно у 10 (66,7%) человек до 45 лет и у 11 (73,3%) – старше 45 лет наблюдалось увеличение размеров печени, у 15 (100%) пациентов до 45 лет и у 14 (93,3%) старше 45 лет – диффузная неоднородность, у 14 (93,3%) пациентов до 45 лет и у 14 (93,3%) старше 45 лет отмечалась гиперэхогенность паренхимы печени по данным УЗИ. При оценке динамики данных УЗИ печени у пациентов до и старше 45 лет не отмечалось статистически значимых различий исходно, через 3 и 6 месяцев после операции. Через 12 месяцев после ЛМЖШ нормализация размеров наблюдалась у 9 (60%) пациентов до 45 лет и у 9 (60%) человек старше 45 лет (различия с исходными данными не достигли статистической значимости), регресс диффузной неоднородности – у 6 (40%) до 45 лет и у 6 (40%) старше 45 лет ($p=0,04$, F-критерий Фишера), гиперэхогенности – у 10 (66,7%) пациентов до 45 лет и у 9 (60%) старше 45 лет ($p=0,0009$, F-критерий Фишера). Различия в динамике УЗ-данных между лицами до и старше 45 лет не достигли статистической значимости. У 4 (26,7%) пациентов до 45 лет через 6 месяцев после операции возникли осложнения, расцененные как I по

классификации Clavien-Dindo. Осложнений II по классификации Clavien-Dindo выявлено не было. У 2 (13,3%) пациентов старше 45 лет через полгода были зарегистрированы осложнения I по классификации Clavien-Dindo. У 3 (20%) человек старше 45 лет отмечалось также появление осложнений II по классификации Clavien-Dindo. При сравнении частоты развития негативных последствий было отмечено, что у пациентов старше 45 лет они наблюдались чаще ($p < 0,05$, F-критерий Фишера). Кроме того, только у субъектов старше 45 лет имелись осложнения, классифицируемые как II по классификации Clavien-Dindo.

Таким образом, ЛМЖШ отличалось большей эффективностью в отношении улучшения критериев НАЖБП у пациентов до 45 лет по сравнению с пациентами старше 45 лет. У последних в большей степени отмечалось усугубление НАЖБП через 6 месяцев (более высокие показатели FibroTest, АЛТ, АСТ, критериев холестаза) и более высокий процент осложнений в этом периоде. Кроме того, у лиц до 45 лет процент ЕВМІЛ через 1 год был выше по сравнению с этим показателем у лиц старше 45 лет, а случай возврата массы тела в отдаленном периоде также наблюдался у пациента старше 45 лет.

4.2 Сравнительная характеристика влияния изучаемых типов бариатрических вмешательств на течение неалкогольной жировой болезни печени

При оценке исходных характеристик сравниваемых групп ЛПРЖ и ЛЖШ была отмечена их сопоставимость по исходному ИМТ пациентов. Сравнение динамики процента ЕВМІЛ показало, что через 1 год он достиг больших значений после ЛЖШ по сравнению с таковым после ЛПРЖ ($p = 0,03$, U-критерий Манна-Уитни). В отдаленном послеоперационном периоде эффект комбинированного вмешательства на снижение веса оказался устойчивее, чем рестриктивного, и процент возврата массы тела после ЛПРЖ был выше ($p = 0,04$, U-критерий Манна-Уитни). Сравнение влияния данных типов операций на динамику FibroTest

показало, что через полгода после ЛЖШ отмечались более высокие значения FibroTest у всех пациентов группы по сравнению с ЛПРЖ ($p < 0,001$, U-критерий Манна – Уитни). Через 1 год после комбинированного вмешательства участники имели более низкие баллы FibroTest по сравнению с пациентами группы ЛПРЖ ($p = 0,03$, U-критерий Манна-Уитни). ЛЖШ демонстрировало большую устойчивость отдаленных результатов по сравнению с ЛПРЖ: у меньшего числа пациентов через 2 года после комбинированной операции наблюдалось повышение значений FibroTest (7,8% пациентов после ЛПРЖ, 3,8% – после ЛЖШ ($p = 0,03$, U-критерий Манна – Уитни)). На Рисунке 66 показана динамика FibroTest у пациентов групп ЛПРЖ и ЛЖШ (Рисунок 66).

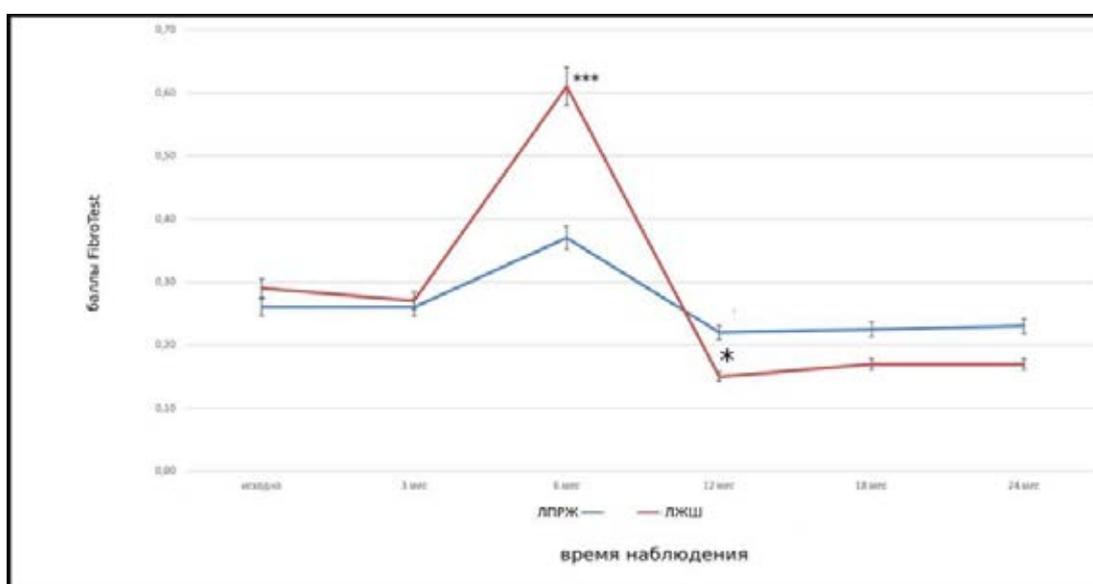


Рисунок 66 – Сравнительная динамика показателей FibroTest за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛЖШ по сравнению с ЛПРЖ

Следует отметить, что, как видно из Рисунка 66, исходные баллы FibroTest у пациентов группы ЛЖШ были выше по сравнению с субъектами группы ЛПРЖ, что, учитывая более низкие значения через 1 год, подтверждает большую эффективность комбинированной операции. Пациенты после ЛЖШ имели более высокие значения АЛТ и АСТ через 6 месяцев по сравнению с лицами после ЛПРЖ ($p < 0,001$, U-критерий Манна – Уитни). В то же время через 12 месяцев после ЛЖШ

пациенты достигали более низких значений АЛТ и АСТ по сравнению с пациентами группы ЛПРЖ ($p=0,01$, U-критерий Манна-Уитни), несмотря на то, что исходно и через полгода показатели трансаминаз в группе ЛЖШ были выше, что свидетельствовало о большей эффективности комбинированной операции по сравнению с рестриктивной в отношении данного признака (Рисунок 67; 68).

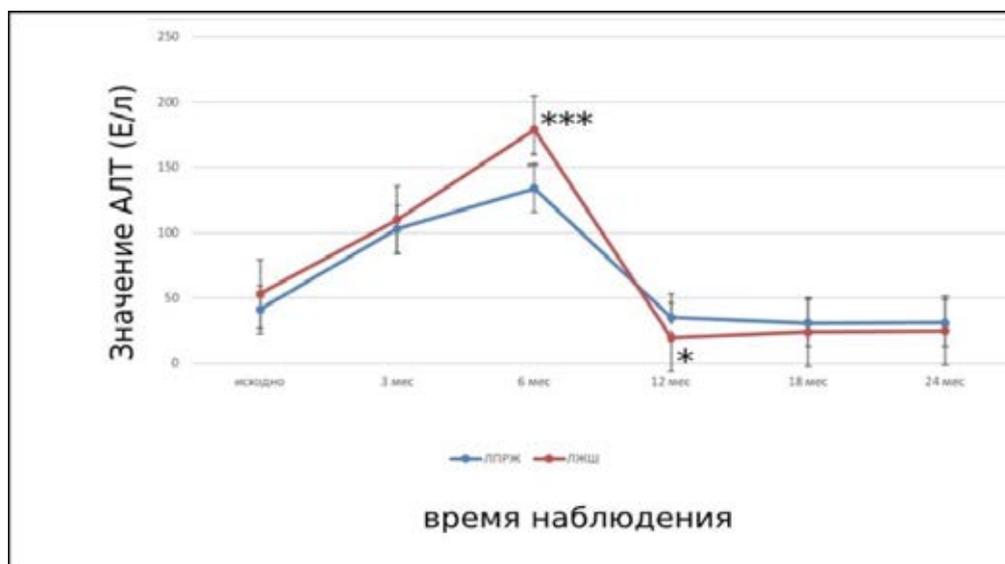


Рисунок 67 – Сравнительная динамика показателей АЛТ (Ме) за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛЖШ по сравнению с ЛПРЖ

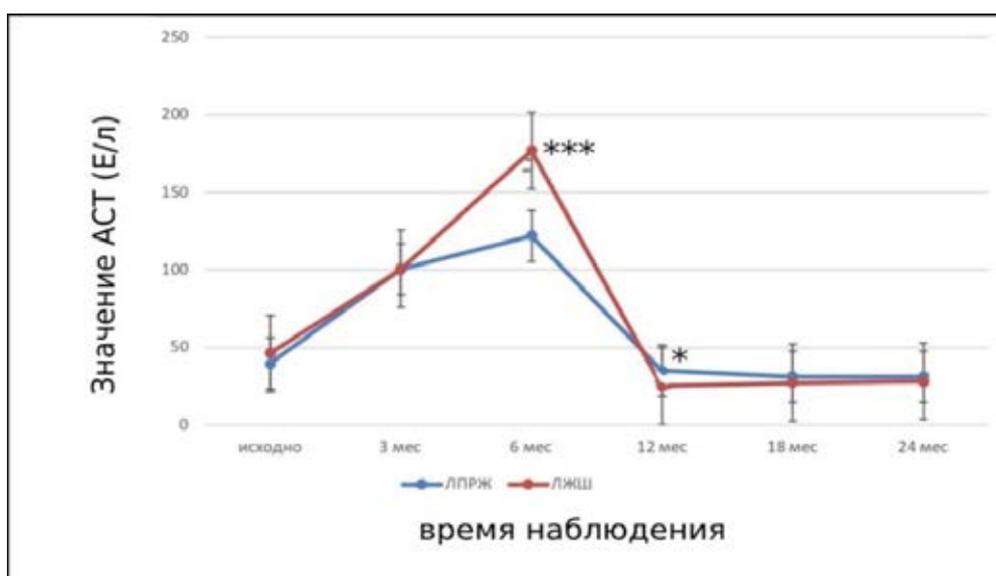


Рисунок 68 – Сравнительная динамика показателей АСТ (Ме) за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛЖШ по сравнению с ЛПРЖ

Не было отмечено статистически значимых различий между изменениями уровня ГГТП после ЛПРЖ и после ЛЖШ. При сравнении динамики ЩФ и общего билирубина достоверные различия между их изменениями через полгода были отмечены только в отношении ЩФ ($p=0,03$, U-критерий Манна-Уитни). При этом ЛЖШ продемонстрировало больший эффект на оба показателя через 1 год после вмешательства по сравнению с ЛПРЖ ($p=0,03$, U-критерий Манна-Уитни). Результат обоих типов операций на критерии холестаза сохранялся в отдаленном послеоперационном периоде (через 2 года) (Рисунок 69; 70).

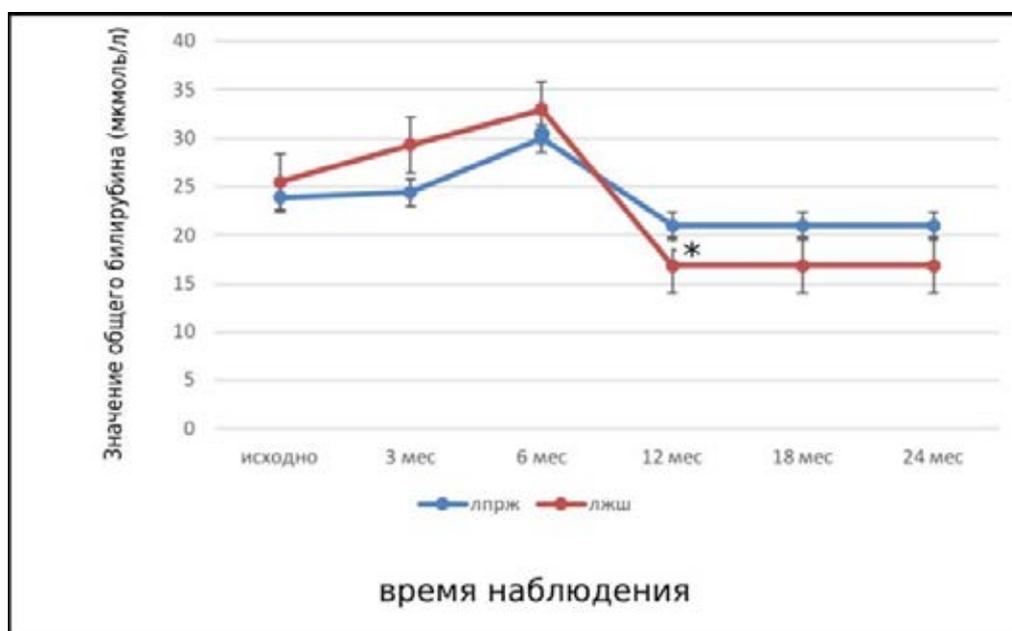


Рисунок 69 – Сравнительная динамика показателей общего билирубина за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛЖШ по сравнению с ЛПРЖ

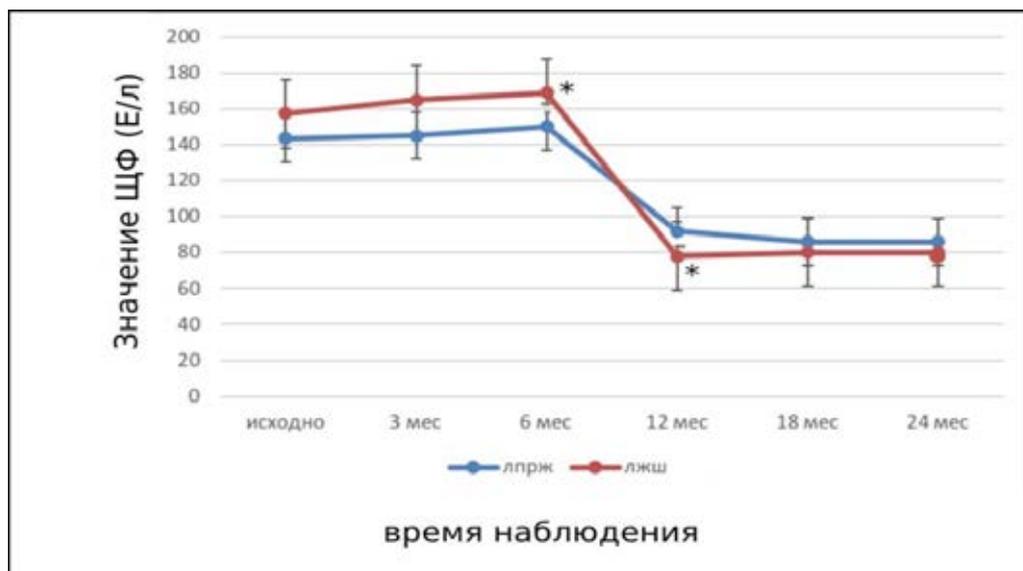


Рисунок 70 – Сравнительная динамика показателей ЩФ за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛЖШ по сравнению с ЛПРЖ

Через 1 год после ЛЖШ показатель ТГ был ниже, а ЛПВП – выше по сравнению со значениями в группе ЛПРЖ ($p=0,04$, U-критерий Манна-Уитни). Также ЛЖШ продемонстрировало большую устойчивость достигнутых уровней этих критериев в отдаленном послеоперационном периоде, и у меньшего числа пациентов после комбинированного вмешательства наблюдалось повышение ТГ и снижение ЛПВП через 24 месяца ($p=0,04$, U-критерий Манна-Уитни). Значимых различий в изменении ультразвуковой картины печени после ЛЖШ и ЛПРЖ отмечено не было.

Частота развития осложнений, включавших в себя клиническую манифестацию НАСГ и биохимические признаки синдрома малой печечно-клеточной недостаточности, зависела от типа оперативного вмешательства: после ЛПРЖ она была достоверно ниже по сравнению с ЛЖШ ($p < 0,0001$, F-критерий Фишера) для осложнений I по классификации Clavien-Dindo и для осложнений II по классификации Clavien-Dindo). Также важно отметить, что после ЛПРЖ, в отличие от ЛЖШ, не наблюдалось возникновения биохимических признаков

синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности (осложнение II по классификации Clavien-Dindo).

Группы ЛМЖШ и ЛПРЖ были сопоставимы по исходному ИМТ. Через 12 месяцев процент ЕВМIL достиг больших значений после ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ ($p=0,03$, U-критерий Манна-Уитни), а при сравнении их через 24 месяца было отмечено, что эффект комбинированной операции на снижение веса был устойчивее, чем рестриктивной, при этом процент возврата массы тела после ЛМЖШ был ниже ($p=0,04$, U-критерий Манна-Уитни). Через 6 месяцев у пациентов группы ЛМЖШ значения FibroTest были выше по сравнению с лицами после ЛПРЖ ($p<0,001$, U-критерий Манна-Уитни), а через 1 год после комбинированной операции – достигли более низких значений ($p=0,03$, U-критерий Манна-Уитни). При этом результаты влияния ЛМЖШ на FibroTest были более устойчивы в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с ЛПРЖ ($p=0,04$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 71).

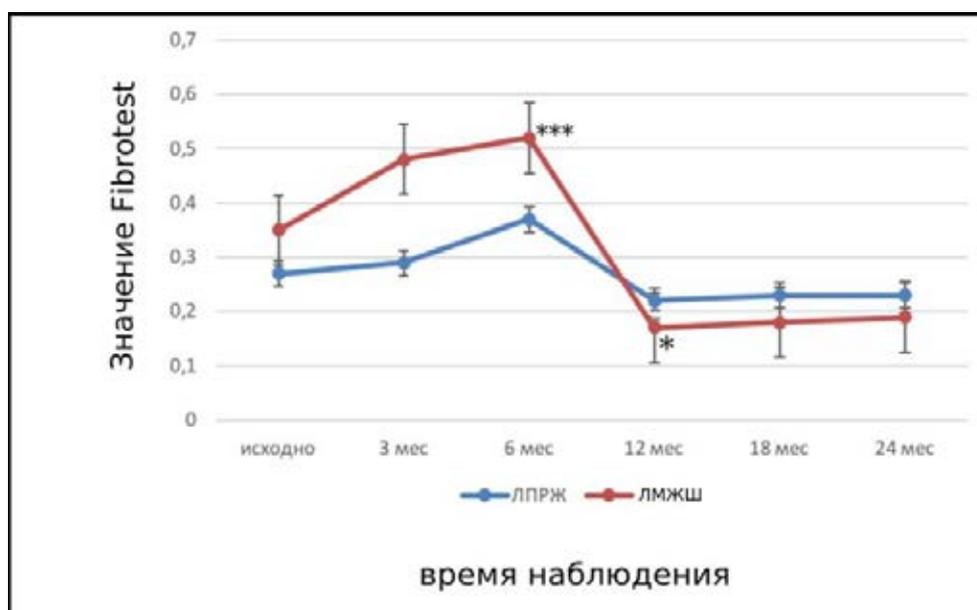


Рисунок 71 – Сравнительная динамика показателей FibroTest за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛМЖШ

Примечание: *,*** – $p<0,05$, $p<0,001$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

Также ЛМЖШ демонстрировала большую устойчивость отдаленных результатов по сравнению с ЛПРЖ: процент повышения показателей FibroTest через 24 месяца после ЛМЖШ составил 6,6 %, а после ЛПРЖ – 7,8% ($p=0,03$, U-критерий Манна-Уитни). При сравнительной оценке динамики трансаминаз было отмечено, что через 6 месяцев после ЛМЖШ показатели АЛТ, АСТ были достоверно выше ($p=0,001$, U-критерий Манна – Уитни), чем через полгода после ЛПРЖ, а через 12 месяцев – достигли более низких значений соответственно ($p=0,01$, U-критерий Манна – Уитни) (Рисунок 72; 73).

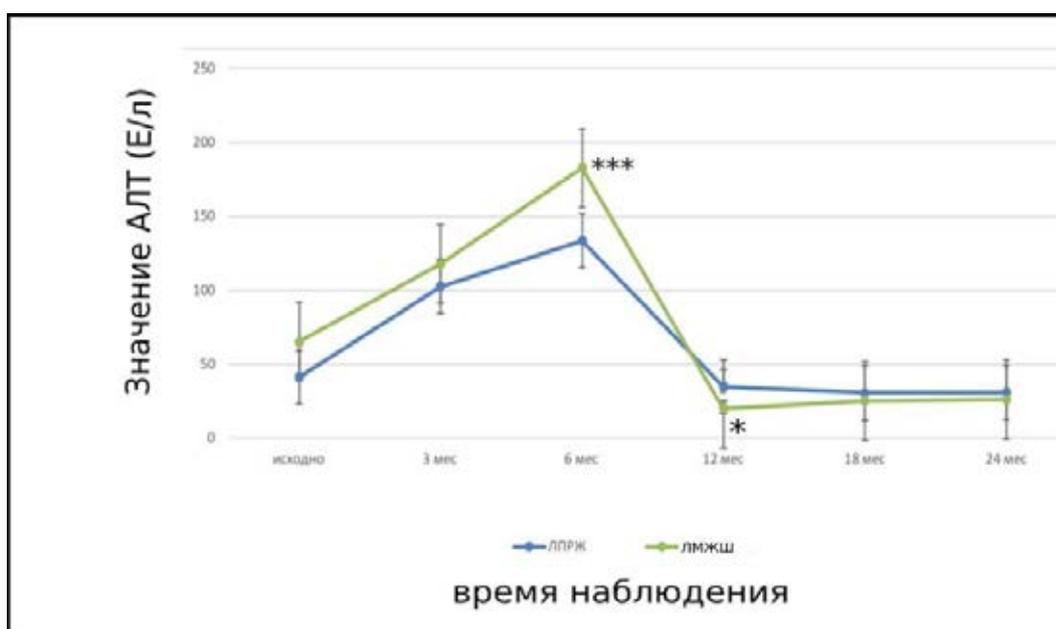


Рисунок 72 – Сравнительная динамика показателей АЛТ за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛМЖШ

Примечание: *,*** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

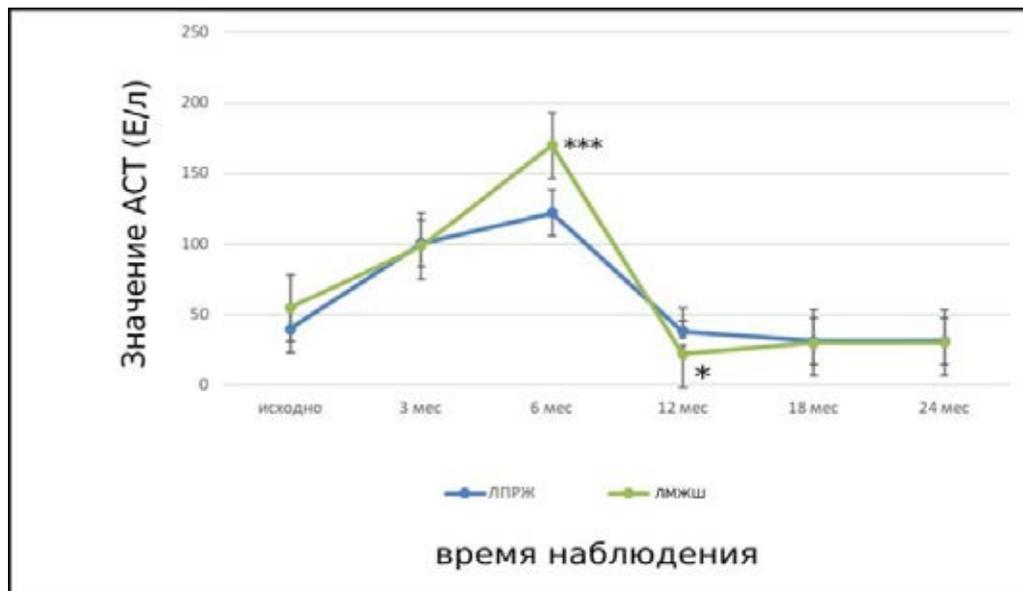


Рисунок 73 – Сравнительная динамика показателей АСТ за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛМЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

Динамика ГГТП после ЛПРЖ и ЛМЖШ была сопоставимой. Показатели ЩФ через полгода после ЛМЖШ были выше по сравнению с этим значением после ЛПРЖ ($p=0,02$, U-критерий Манна-Уитни). ЛМЖШ продемонстрировало большую эффективность в отношении показателей ЩФ и общего билирубина по сравнению с ЛПРЖ, и они оказались ниже через 1 год после шунтирующего вмешательства ($p=0,03$, U-критерий Манна-Уитни). В обеих группах результаты влияния хирургических интервенций на критерии холестаза сохранялись в отдаленном послеоперационном периоде (Рисунок 74; 75).

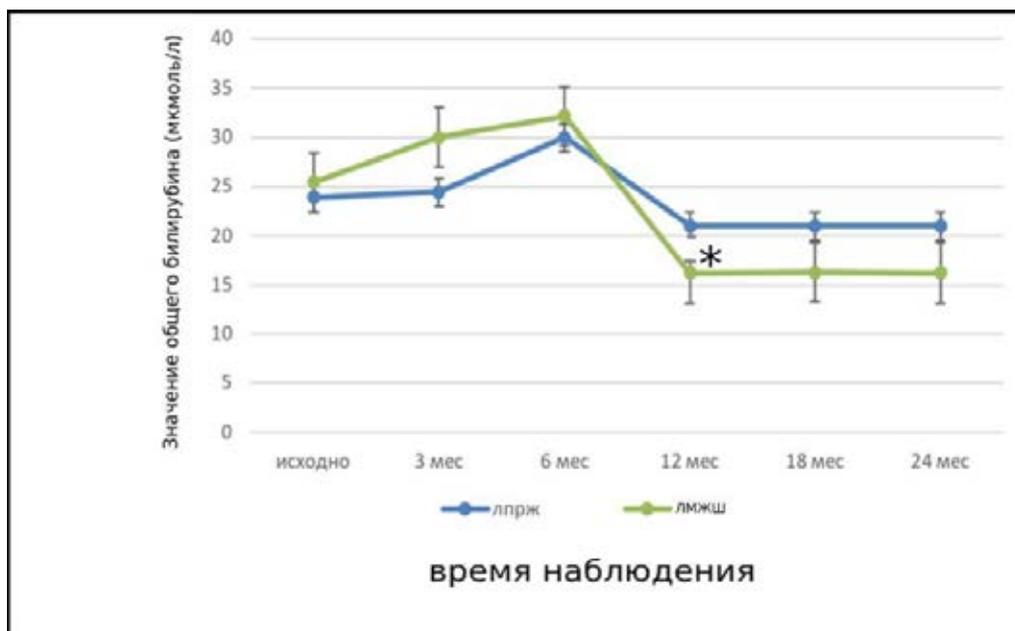


Рисунок 74 – Сравнительная динамика показателей общего билирубина за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

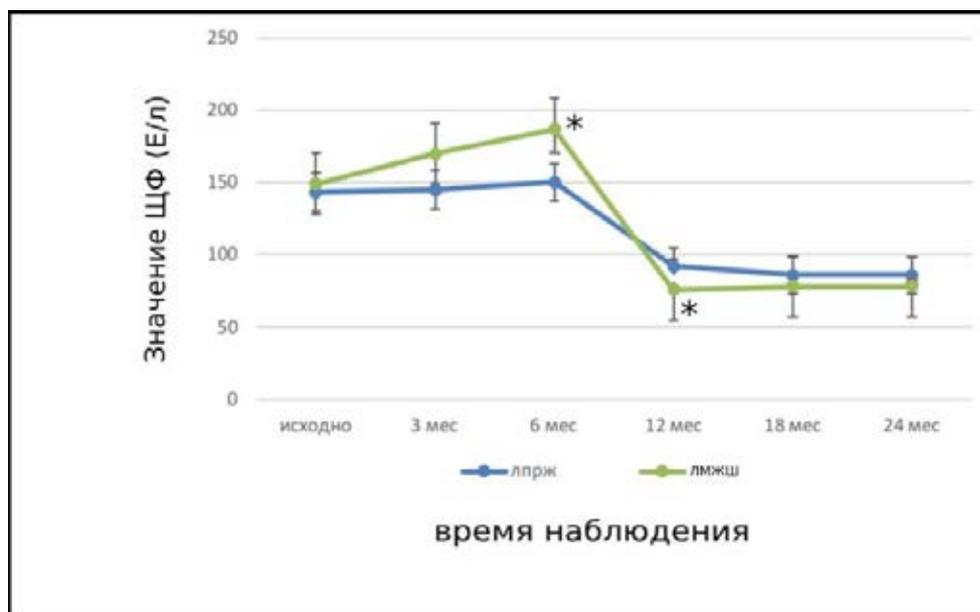


Рисунок 75 – Сравнительная динамика показателей ЩФ за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ и ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группе ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

Через 1 год после ЛМЖШ отмечались более низкие уровни ТГ и более высокие – ЛПВП, чем после ЛПРЖ ($p=0,04$, U-критерий Манна-Уитни).

Результаты после комбинированного вмешательства были устойчивее, чем после рестриктивного, и в меньшем проценте случаев отмечалось повышение ТГ и снижение ЛПВП через 24 месяца после операции ($p=0,04$, U-критерий Манна-Уитни). Динамика ультразвуковой картины печени после этих типов операций была сопоставима. После ЛПРЖ частота осложнений I по классификации Clavien-Dindo была достоверно ниже по сравнению с этим показателем после ЛМЖШ ($p<0,0001$, F-критерий Фишера), а осложнения II по классификации Clavien-Dindo наблюдались только после комбинированного вмешательства. При сравнении показателей ИМТ исходно в группах ЛЖШ и ЛМЖШ было отмечено, что они сопоставимы. Значение процента ЕВМЛ через 1 год после ЛЖШ и ЛМЖШ было сопоставимо, как и процент возврата массы тела в отдаленном периоде. Было отмечено, что эти типы оперативных вмешательств имеют сопоставимое влияние на динамику FibroTest, АЛТ и АСТ, ГГТП, ЩФ и общий билирубин, а также на показатели дислипидемии и критериев НАЖБП по УЗИ печени. ЛЖШ и ЛМЖШ демонстрировали сопоставимую частоту развития осложнений I и II по классификации Clavien-Dindo. На Рисунке 76 показана сводная динамика FibroTest у всех пациентов групп ЛПРЖ, ЛМЖШ и ЛЖШ.

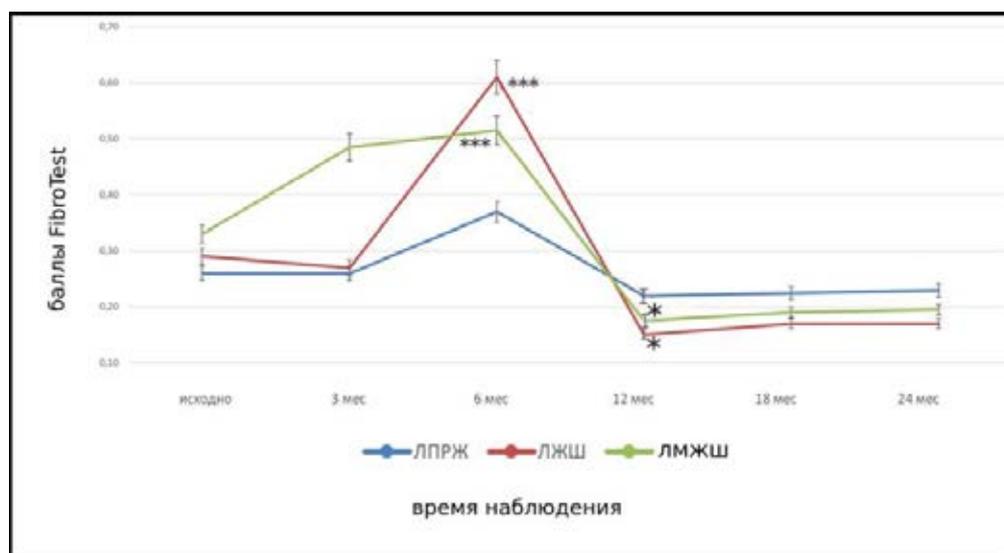


Рисунок 76 – Сравнительная динамика показателей FibroTest за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ, ЛЖШ и ЛМЖШ

Примечание: *, *** – $p<0,05$, $p<0,001$ статистически значимая достоверность различий в группах ЛЖШ и ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

Рисунок 76 демонстрирует не только более высокие значения FibroTest через полгода после ЛЖШ и ЛМЖШ, но и меньшие его показатели через 1 год при условии, что исходно баллы FibroTest в группах ЛЖШ и ЛМЖШ были выше, чем в группе ЛПРЖ. Динамика АЛТ и АСТ в трех группах показана на Рисунке 77; 78. Отмечаются сопоставимые изменения этих показателей в группах шунтирующих вмешательств и их больший эффект по сравнению с группой ЛПРЖ.

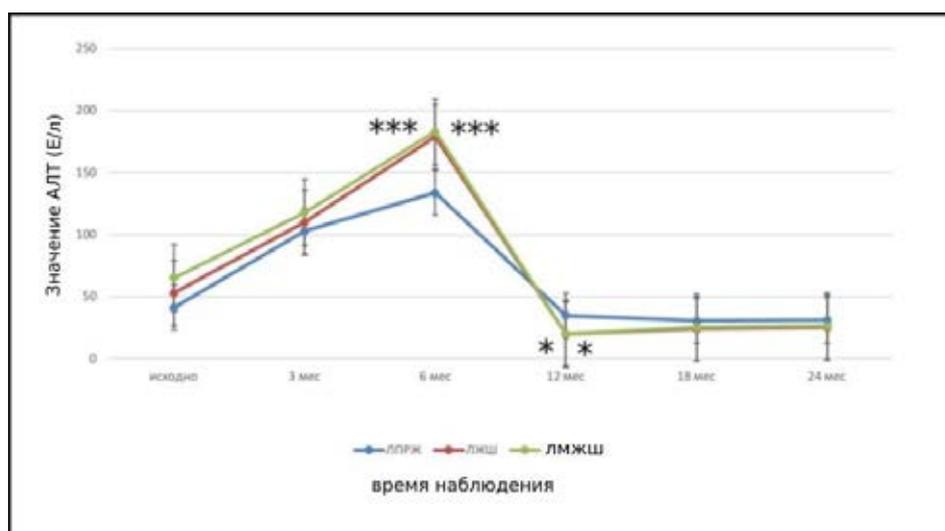


Рисунок 77 – Сравнительная динамика показателей АЛТ за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ, ЛЖШ и ЛМЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в группах ЛЖШ и ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

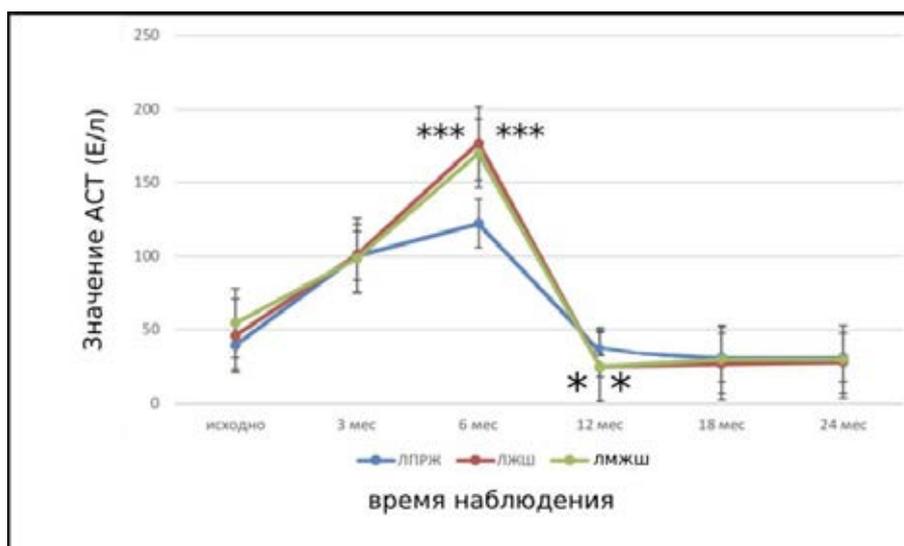


Рисунок 78 – Сравнительная динамика показателей АСТ за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ, ЛЖШ и ЛМЖШ

Примечание: *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в группах ЛЖШ и ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

На Рисунке 79; 80 показана динамика показателей холестаза, а именно – общего билирубина и ЩФ (по изменениям ГГТП три типа вмешательств сопоставимы). Продемонстрирован большой эффект шунтирующих вмешательств на данные критерии через 12 месяцев по сравнению с ЛПРЖ, по влиянию на показатели холестаза шунтирующие операции ЛЖШ и ЛМЖШ сопоставимы.

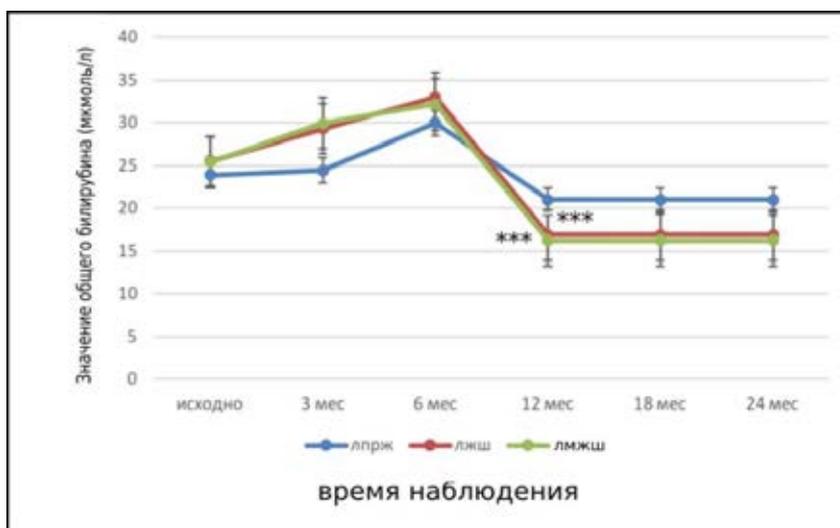


Рисунок 79 – Сравнительная динамика показателей общего билирубина за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ, ЛЖШ и ЛМЖШ

Примечание: *** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность различий в группах ЛЖШ и ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

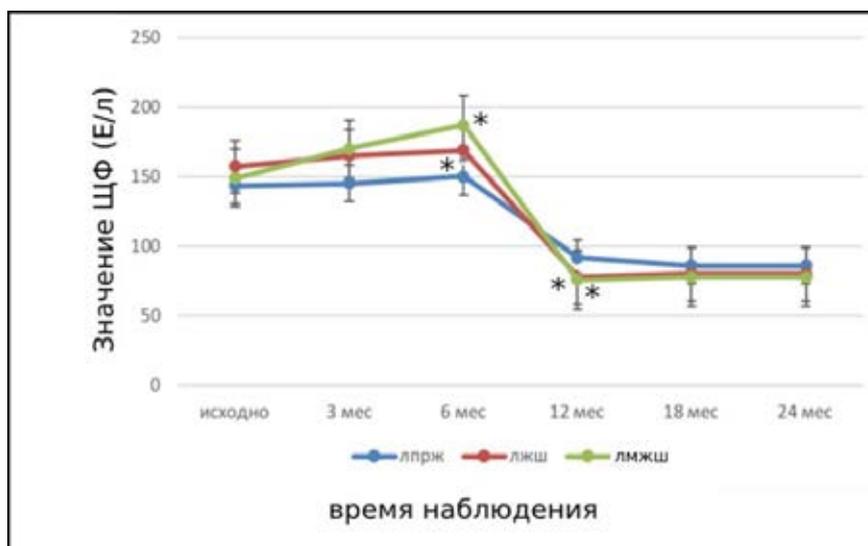


Рисунок 80 – Сравнительная динамика показателей ЩФ за весь период наблюдения у всех пациентов групп ЛПРЖ, ЛЖШ и ЛМЖШ

Примечание: * – $p < 0,05$ статистически значимая достоверность различий в группах ЛЖШ и ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ

Таким образом, на основании сравнительной оценки был сделан вывод о наличии статистически значимых различий между рестриктивной операцией ЛПРЖ и комбинированными вмешательствами ЛЖШ и ЛМЖШ во влиянии на критерии НАЖБП. ЛЖШ и ЛМЖШ демонстрировали большую эффективность в отношении устранения признаков НАЖБП (улучшение показателя FibroTest, трансаминаз, критериев холестаза, данных УЗИ печени). Следует отметить, что после комбинированных вмешательств в большей степени отмечалось усугубление НАЖБП через полгода, и в большем числе случаев наблюдалось развитие осложнений по сравнению с ЛПРЖ, при этом ЛЖШ и ЛМЖШ характеризовались наличием осложнений не только I, но и II по классификации Clavien-Dindo.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ FIBROTEST И ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

При анализе полученных данных было отмечено, что ряд параметров оказывают влияние на динамику показателей FibroTest в послеоперационном периоде. К таким факторам можно отнести возраст пациентов. Так, у больных до 45 лет как рестриктивная, так и комбинированные операции демонстрировали большую эффективность в отношении улучшения показателей FibroTest через 1 год по сравнению с лицами старше 45 лет. Следует отметить, что исходная выраженность фиброза печени при НАЖБП у них оказалась сопоставимой. Также было показано, что на динамику FibroTest влияет исходный ИМТ. Через 6 и 12 месяцев после операции показатели FibroTest у пациентов с ИМТ более 40 кг/м² были выше по сравнению с этим значением у лиц с ИМТ до 40 кг/м² ($p = 0,0015$, коэффициент корреляции Пирсона).

Все типы вмешательств были эффективнее при исходной стадии фиброза, соответствующей F0–F2 по METAVIR, по сравнению с больными со стадиями F3–F4 по METAVIR ($t=24,32$, $p \leq 0,0001$, t -критерий Стьюдента). Также изменение

значений FibroTest зависело от типа вмешательства. Через полгода после ЛЖШ и ЛМЖШ показатель FibroTest был выше по сравнению с этим значением после ЛПРЖ, а к 1-му году достигал более низких значений ($p < 0,001$, $p = 0,03$ для показателей через 6 и 12 месяцев соответственно, U-критерий Манна-Уитни). Оценка динамики значений FibroTest у пациентов с различными стадиями фиброза печени в группах ЛПРЖ, ЛЖШ и ЛМЖШ продемонстрировала следующие результаты. Исходно у лиц с F0-стадией по METAVIR ($n = 65$, 54,2%) показатель FibroTest был равен 0,16 [0,09–0,18] баллов. Через 6 месяцев после операции его значение возросло до 0,28 [0,26–0,31] баллов ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона), а через 1 год – снизилось до 0,17 [0,13–0,19] баллов, т. е. соответствовало F0-стадии по METAVIR. Таким образом, у данных пациентов показатель FibroTest через 12 месяцев находился в диапазоне нормальных значений, а различия между баллами исходно и через 1 год не были статистически значимы. При оценке значений FibroTest у отдельных пациентов было отмечено, что у 3 (4,7%) пациентов показатель через 1 год возрос до F0–F1 стадии по METAVIR. Значимых различий между показателями FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после вмешательства выявлено не было, а через 24 месяца баллы FibroTest сохранялись в пределах достигнутого через 1 год диапазона по METAVIR – 0,17 [0,13–0,20] балла (Рисунок 81).

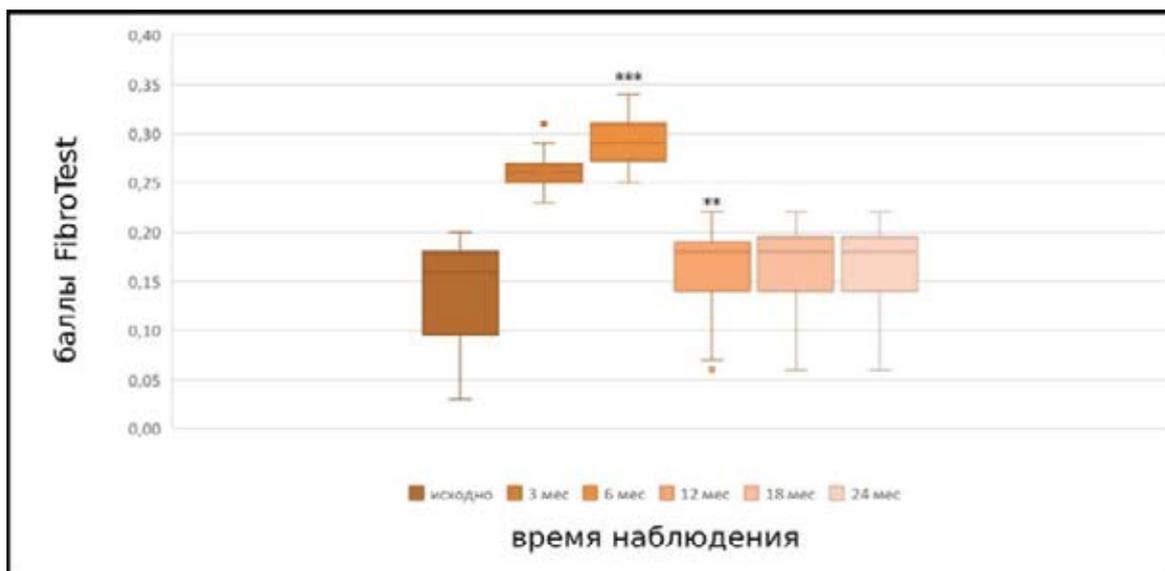


Рисунок 81 – Динамика показателей FibroTest у пациентов с F0-стадией по METAVIR исходно

Примечание: ***, ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность по сравнению с исходным значением и через 6 месяцев

У пациентов со стадией F1 по METAVIR ($n=28$, 23,3%) значение FibroTest исходно составляло 0,29 [0,28–0,29] баллов. Через полгода после операции оно выросло до 0,56 [0,54–0,60] баллов ($p < 0,001$, тест Вилкоксона), а через 1 год – снизилось до 0,19 [0,11–0,20] баллов ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона).

Таким образом, эти пациенты демонстрировали отчетливую положительную динамику показателей FibroTest с достижением нормальных значений. В период 24 месяцев после операции значение FibroTest сохранялось в пределах достигнутого через 1 год диапазона по METAVIR – 0,19 [0,18–0,20] баллов, при этом различия между показателями FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после операции не достигли статистической значимости (Рисунок 82).

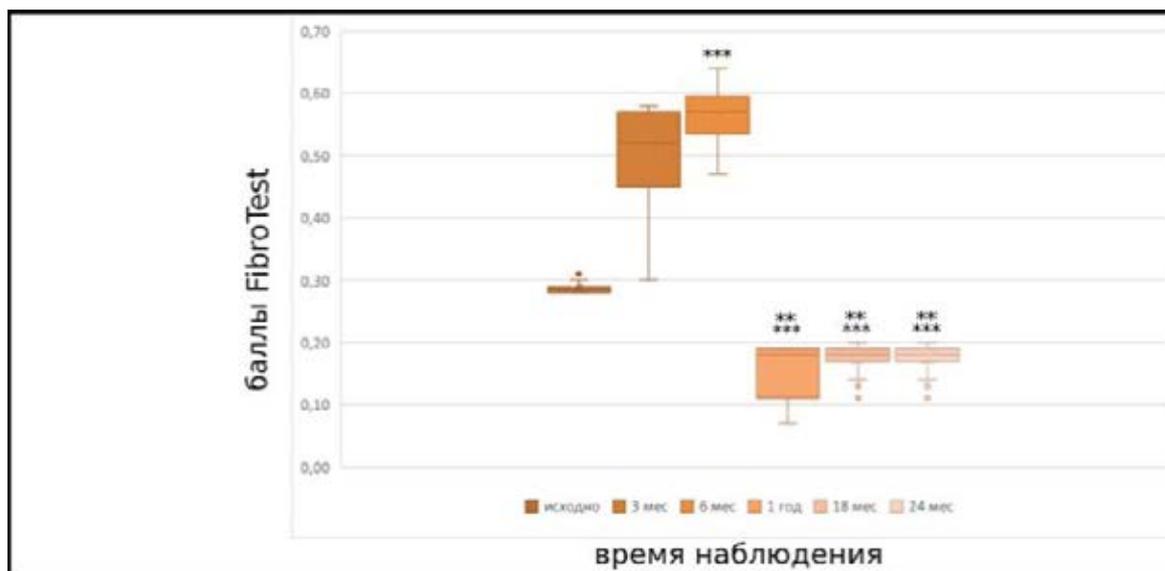


Рисунок 82 – Динамика показателей FibroTest у пациентов с F1 по METAVIR
исходно

Примечание: ***,** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность по сравнению с исходным значением и через 6 месяцев

У пациентов с F2-стадией по METAVIR ($n=16$, 13,3%) исходно показатель FibroTest составил 0,52 [0,50–0,53] баллов. Через полгода после операции он возрос до 0,69 [0,58–0,70] баллов ($p < 0,001$, тест Вилкоксона), а через 12 месяцев – снизился до 0,31 [0,25–0,33] балла, т. е. наблюдалось достоверное снижение стадии фиброза в динамике ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, тест Вилкоксона). У 3 пациентов в течение 2 лет после операции возросли показатели FibroTest, но среднее его значение через 24 месяца не превышало пределов достигнутого через 1 год диапазона по METAVIR – 0,33 [0,29–0,34] балла. Значимых различий между показателями FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после операции отмечено не было (Рисунок 83).

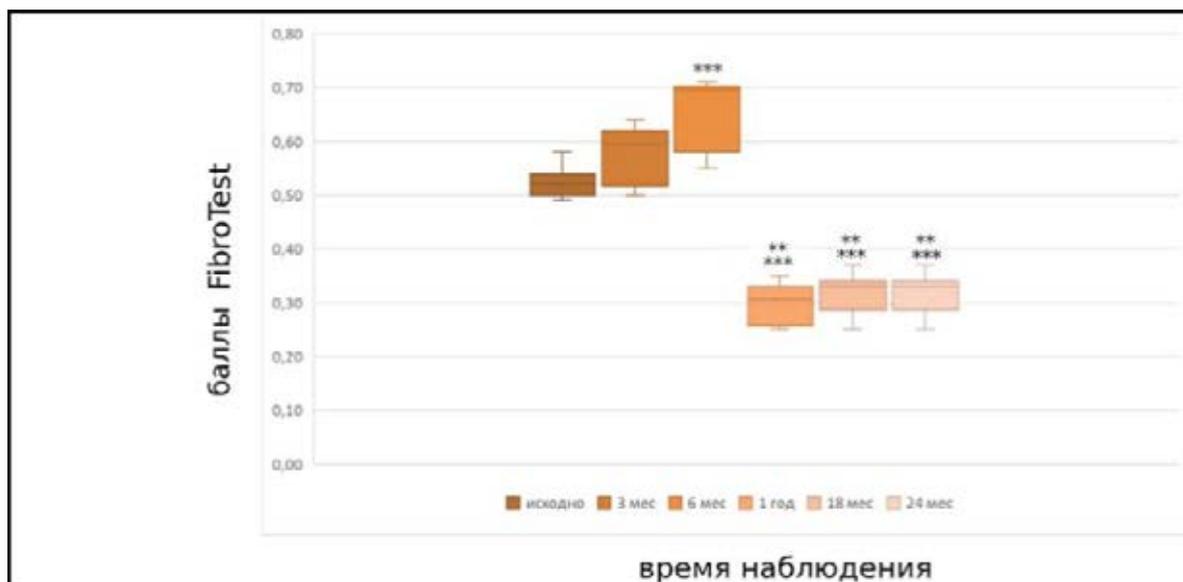


Рисунок 83 – Динамика показателей FibroTest у пациентов с F2-стадией по METAVIR исходно

Примечание: ***,** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность по сравнению с исходным значением и через 6 месяцев

У пациентов с F3-стадией фиброза печени по METAVIR ($n=10$, 10,8%) исходный показатель FibroTest составил 0,65 [0,62–0,66] балла. Через полгода после операции он вырос до 0,74 [0,73–0,75] баллов ($p=0,01$, тест Вилкоксона), а к 12 месяцам снизился до 0,50 [0,45–0,51] баллов ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона). У 5 (5,4%) пациентов отмечалось повышение FibroTest в течение 2 лет после операции без выхода за пределы диапазона, достигнутого через 1 год, – 0,52 [0,45–0,53] балла. Значимых различий между показателями FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после вмешательства отмечено не было (Рисунок 84).

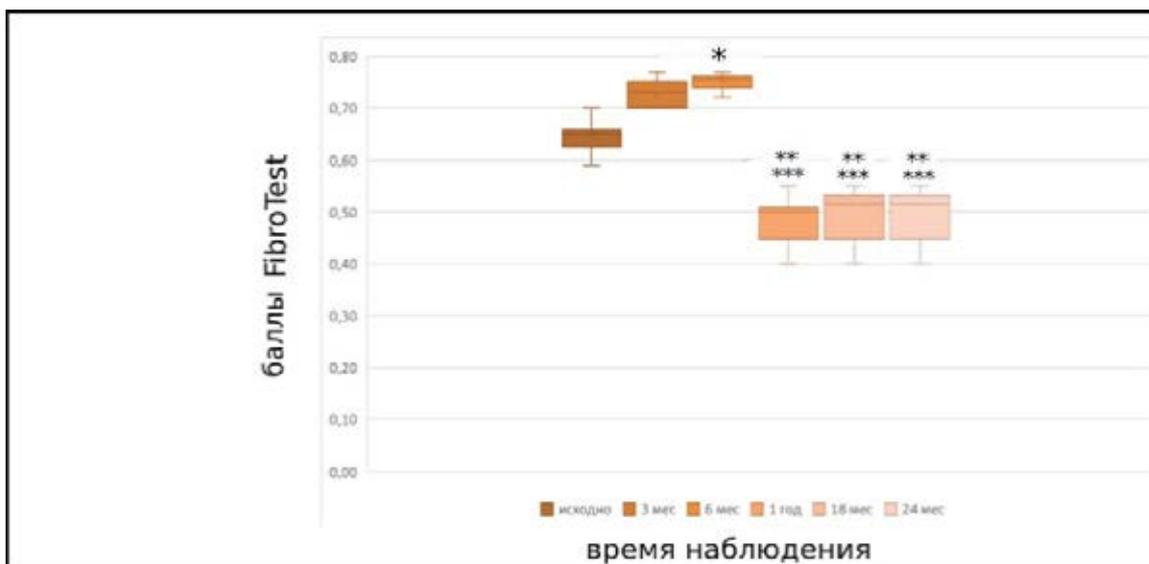


Рисунок 84 – Динамика показателей FibroTest у пациентов с F3-стадией по METAVIR исходно

Примечание: *, ** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ статистически значимая достоверность по сравнению с исходным значением; ** – $p < 0,001$ статистически значимая достоверность по сравнению со значением через 6 месяцев

У пациента с F4-стадией по METAVIR не было выявлено значимой динамики значения FibroTest. Исходно значения баллов FibroTest были равны 0,77, к 6 месяцам после операции выросли до 0,83, а к 1 году составили 0,75 балла. Различия между показателями FibroTest через 1; 1,5 и 2 года после вмешательства не были статистически значимыми. Таким образом, весь период наблюдения у этого пациента значение FibroTest находилось в пределах диапазона F4 по METAVIR. Таким образом, на динамику FibroTest в послеоперационном периоде влияли возраст пациента, исходный ИМТ, тип вмешательства, а также исходная стадия фиброза печени по METAVIR. Наиболее значимая динамика показателей FibroTest, заключающаяся в снижении стадии фиброза на 1–2 порядка, имела у пациентов с F2–F3-стадией по METAVIR. Пациенты с F1-стадией по METAVIR исходно через 1 год имели показатель по FibroTest, соответствующий диапазону нормальных значений. Следует отметить, что у 4,7% пациентов с F0-стадией по METAVIR исходно через 1 год стадия соответствовала F0–F1 по METAVIR. Других проявлений данного биохимического изменения обнаружено не было. При стадии

F4 по METAVIR бариатрическое вмешательство оказалось неэффективно в отношении улучшения показателя FibroTest.

Через полгода после вмешательства во всех группах пациентов возникли осложнения НАЖБП, расцененные как I и II по классификации Clavien-Dindo. Выявлены факторы, влияющие на развитие данных негативных последствий обоих типов в группах ЛПРЖ, ЛЖШ и ЛМЖШ.

К одному из таких факторов относилась исходная стадия фиброза печени. Так, отмечено, что при F0-; F0–F1-; F1-стадии по METAVIR осложнения развивались достоверно реже, чем при F1–F2-; F2- и F3-; F3–F4-; F4-стадии по METAVIR, а при сравнении двух последних при F1–F2; F2-стадии по METAVIR частота осложнений была меньше ($p=0,029$, F-критерий Фишера, для I по классификации Clavien-Dindo; $p=0,044$, F-критерий Фишера, для II по классификации Clavien-Dindo). Также на частоту развития негативных последствий влиял возраст пациента. Осложнения I и II по классификации Clavien-Dindo при всех типах изучаемых операций развивались чаще у пациентов старше 45 лет ($p=0,0003$, F-критерий Фишера, для I по классификации Clavien-Dindo; $p=0,033$, F-критерий Фишера, для II по классификации Clavien-Dindo) по сравнению с пациентами до 45 лет. Вид бариатрического вмешательства также влиял на частоту возникновения осложнений. После ЛПРЖ она была достоверно ниже, чем после ЛЖШ и ЛМЖШ ($p<0,001$, F-критерий Фишера, для I по классификации Clavien-Dindo и II по классификации Clavien-Dindo), а различия между частотой осложнений после ЛЖШ и ЛМЖШ не достигли статистической значимости. Следует отметить, что негативные последствия, расцененные как II по классификации Clavien-Dindo, наблюдались только после комбинированных операций. Таким образом, развитие осложнений у пациентов с ожирением и НАЖБП после бариатрических операций зависело от типа вмешательства, выраженности НАЖБП исходно (согласно значению FibroTest), ИМТ и возраста.

По вышеуказанным признакам, на основании установленных закономерностей, было сформировано 8 подгрупп пациентов (это было

осуществлено с целью сравнительной оценки частоты возникновения осложнений):

1-я подгруппа: пациенты до 45 лет, после выполнения рестриктивного вмешательства (ЛПРЖ), имеющие показатель FibroTest исходно, соответствующий F0-; F0–F1-; F1-стадии по METAVIR, – 39 пациентов (32,5% от общего числа участников (120 человек)); 2-я подгруппа: пациенты до 45 лет, после выполнения рестриктивного вмешательства (ЛПРЖ), имеющие показатель FibroTest исходно, соответствующий F1–F2-; F2-стадии по METAVIR, – 5 пациентов (4,7% от общего числа участников (120 человек)); 3-я подгруппа: пациенты до 45 лет, после выполнения рестриктивного вмешательства (ЛПРЖ), имеющие показатель FibroTest исходно, соответствующий F3-; F3–F4-; F4-стадии по METAVIR, – 5 пациентов (4,7% от общего числа участников (120 человек)); 4-я подгруппа: пациенты до 45 лет, после выполнения вмешательства с шунтирующим компонентом (ЛЖШ, ЛМЖШ), имеющие показатель FibroTest исходно, соответствующий F0-; F0–F1; F1-стадии по METAVIR, – 20 пациентов (16,7% от общего числа участников (120 человек)); 5-я подгруппа: пациенты старше 45 лет, после выполнения рестриктивного вмешательства (ЛПРЖ), имеющие показатель FibroTest исходно, соответствующий F0-; F0–F1-; F1-стадии по METAVIR, – 8 пациентов (6,7% от общего числа участников (120 человек)); 6-я подгруппа: пациенты старше 45 лет, после выполнения рестриктивного вмешательства (ЛПРЖ), имеющие показатель FibroTest исходно, соответствующий F3–F4-стадии по METAVIR, – 4 пациента (3,3% от общего числа участников (120 человек)); 7-я подгруппа: пациенты старше 45 лет, после выполнения вмешательства с шунтирующим компонентом (ЛЖШ, ЛМЖШ), имеющие показатель FibroTest исходно, соответствующий F0-; F0–F1; F1-стадии по METAVIR, – 23 пациента (19,2% от общего числа участников (120 человек)); 8-я подгруппа: пациенты старше 45 лет, после выполнения вмешательства с шунтирующим компонентом (ЛЖШ, ЛМЖШ), имеющие показатель FibroTest исходно, соответствующий F3–F4-стадии по METAVIR, – 4 пациента (3,3% от общего числа участников (120 человек)) (Таблица 20; 21).

Таблица 20 – Частота развития осложнений, связанных с НАЖБП, в сформированных по типу операции, возрасту и исходной степени FibroTest подгруппах пациентов (подгруппы 1–4)

Тип осложнений по классификации Clavien-Dindo	Подгруппа			
	1-я, n=39 (32,5% от общего числа пациентов (120 человек))	2-я, n=5 (4,7% от общего числа пациентов (120 человек))	3-я, n=5 (4,7% от общего числа пациентов (120 человек))	4-я, n=20 (16,7% от общего числа пациентов (120 человек))
I (число случаев)	2 (2 – ИМТ более 40 кг/м ²)	2 (2 – ИМТ до 40 кг/м ²)	1 (ИМТ более 40 кг/м ²)	2 (1 – ИМТ до 40 кг/м ² ; 1 – ИМТ более 40 кг/м ²)
II (число случаев)	0	0	0	0
Всего случаев, % от числа пациентов подгруппы	5,1	40	20	13,3

Таблица 21 – Частота развития осложнений, связанных с НАЖБП, в сформированных по типу операции, возрасту и исходной степени FibroTest подгруппах пациентов (подгруппы 5-8)

Тип осложнений по классификации Clavien-Dindo	Подгруппа			
	5-я, n=8 (6,7% от общего числа пациентов (120 человек))	6-я, n=4 (3,3% от общего числа пациентов (120 человек))	7-я, n=23 (19,2% от общего числа пациентов (120 человек))	8-я, n=4 (3,3% от общего числа пациентов (120 человек))
I (число случаев)	2 (1 – ИМТ до 40 кг/м ² ; 1 – ИМТ более 40 кг/м ²)	1 (1 – ИМТ более 40 кг/м ²)	4 (4 – ИМТ более 40 кг/м ²)	0
II (число случаев)	0	0	1 (1 – ИМТ более 40 кг/м ²)	4 (4 – ИМТ более 40 кг/м ²)
Всего случаев, % от числа пациентов подгруппы	20	33,3	21,7	100

В подгруппе 1 была отмечена более низкая частота развития осложнений по сравнению с подгруппой 4 ($p < 0,001$, F-критерий Фишера). Различия в частоте осложнений между 5-й и 7-й подгруппами не достигли статистической достоверности. Негативные последствия в подгруппе 6 возникали значимо реже по

сравнению с таковыми в подгруппе 8 ($p < 0,0001$, F-критерий Фишера). Следует отметить, что в подгруппе 8 все возникшие осложнения были расценены как II по классификации Clavien-Dindo. Также в ходе анализа частоты осложнений на основании результатов оценки факторов, влияющих на развитие негативных последствий НАЖБП после бариатрических операций, было отмечено, что у участников с ИМТ более 40 кг/м^2 осложнения I и II по классификации Clavien-Dindo развивались достоверно чаще по сравнению с пациентами, чей ИМТ был до 40 кг/м^2 ($p = 0,041$, F-критерий Фишера). При оценке комплекса факторов было выявлено, что у пациентов старше 45 лет с ИМТ более 40 кг/м^2 и показателем по FibroTest, соответствующим значению, превышающему F1 по METAVIR, частота негативных последствий после комбинированных вмешательств была выше, чем после рестриктивного ($p < 0,05$, F-критерий Фишера).

На основании полученных в исследовании данных зависимости частоты развития осложнений от возраста пациента, исходного значения FibroTest и ИМТ, а также большей эффективности комбинированных вмешательств в отношении уменьшения признаков НАЖБП по сравнению с рестриктивным была разработана балльная шкала выбора методики хирургического лечения пациентов с ожирением при наличии у них НАЖБП, носящая рекомендательный характер (Способ выбора методики хирургического лечения пациентов с ожирением при наличии у них неалкогольной жировой болезни печени: Патент РФ № 2020125836 / Мицинская А.И., Кащенко В.А., Фишман М.Б., Мицинский М.А., Лодыгин А.В., Ахметов А.Д. Патентообладатель; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ). Заявл. 28.07.2020; опубл. 26.05.2021).

Таблица 22 – Балльная шкала выбора методики хирургического лечения пациентов с ожирением и НАЖБП в зависимости от исходного значения по FibroTest, ИМТ и возраста

Критерий	Баллы
Баллы по FibroTest: 0,00–0,31 (F0; F0–F1; F1 по METAVIR) 0,32–0,58 (F1–F2; F2 по METAVIR) 0,59–1,00 (F3; F3–F4; F4 по METAVIR)	0 1 3
Возраст, лет: до 45 лет 45 лет и старше	0 1
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² : до 40 40 и более	0 1
Диапазон суммы баллов	0–5

Примечание: при сумме баллов 0 или от 3 до 5 рекомендовано рестриктивное вмешательство; при сумме баллов от 1 до 2 рекомендовано комбинированное вмешательство

Таким образом, полученным нами данные позволяют говорить о том, что бариатрическая хирургия представляется перспективным методом лечения пациентов с ожирением и НАЖБП, при этом выбор методики хирургического вмешательства у этих пациентов должен базироваться на принципе максимальной безопасности в сочетании с оптимальной эффективностью, что позволит значительно улучшить исходы лечения и повысить качество жизни данной группы больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке полученных в ходе исследования результатов был выявлен ряд закономерностей. В нашей работе ЛПРЖ показала свою эффективность в отношении улучшения признаков НАЖБП, при этом динамика течения заболевания в послеоперационном периоде была разнонаправленна. Так, через 6 месяцев после операции нами отмечалось транзиторное усугубление проявлений НАЖБП, заключающееся в увеличении показателей FibroTest, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общего билирубина по сравнению с исходными данными. К 1-му году после вмешательства данные изменения регрессировали, при этом можно утверждать об уменьшении проявлений НАЖБП, поскольку значения FibroTest, АЛТ и АСТ, критериев холестаза, а также ТГ были ниже, а ЛПВП – выше по сравнению с данными исходно. При анализе литературных источников [18, 20] установлено, что частота ремиссии НАЖБП после ЛПРЖ достигает 74–85%, однако важно отметить отсутствие регистрации данными авторами разнонаправленности динамики НАЖБП, т.е. ее транзиторного усугубления в шестимесячный период после операции, что имеет важное практическое значение. При этом некоторыми исследователями [81; 119] было показано, что в основе положительного эффекта операции, достигающего своего максимума через 1 год после ее выполнения [119], лежит значимое снижение избыточной массы тела за счет ограничения поступления в организм питательных веществ вследствие уменьшения объема желудка при формировании «желудочной трубки».

Через полгода после изучаемых операций нами выявлено также возникновение в ряде случаев клинической картины НАСГ и биохимических признаков синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности. Авторы [41; 43; 70; 124] связывали это с усилением процессов липолиза и повышением уровня циркулирующих свободных жирных кислот на фоне интенсивного снижения массы тела. Важно отметить, что в данных работах отсутствует описание результатов наблюдения динамики НАЖБП в отдаленном послеоперационном

периоде (более чем через 1 год после вмешательства). В нашем исследовании ЛЖШ и ЛМЖШ также показали эффективность в отношении улучшения признаков НАЖБП, а динамика заболевания после данных операций, как и после ЛПРЖ, характеризовалась транзиторным ухудшением показателей через 6 месяцев с их достоверно значимым улучшением к 1 году. При этом, согласно единичным литературным данным [43], процент ремиссии заболевания после комбинированных операций достигает 85–90%. Авторы [81], изучавшие данный вопрос, полагают, что в основе эффекта комбинированных вмешательств лежит значимое снижение избыточной массы тела, которое достигается наличием рестриктивного и мальабсорбтивного компонентов. Первый способствует ограничению поступления питательных веществ ввиду уменьшения объема желудка, а второй снижает всасывание глюкозы и липидов посредством шунтирования проксимальных отделов кишки. При этом ЛМЖШ обладает «мягкой» рестрикцией, однако демонстрирует сопоставимую с ЛЖШ эффективность при НАЖБП, что, по данным некоторых зарубежных авторов [39; 123; 124], объясняется ключевой ролью шунтирующего компонента. Однако исследователи, указанные выше, не использовали в своих работах неинвазивную методику FibroTest, представляющую собой перспективный и безопасный метод оценки наличия фиброза печени у пациентов с ожирением и НАЖБП. Была отмечена эффективность как ЛПРЖ, так и комбинированных операций в отношении снижения стадии фиброза печени при НАЖБП (по данным FibroTest), при этом, согласно литературным источникам [81; 131], частота этого эффекта достигает 30-57%, а максимальный результат наблюдался через 1 год после операции. При применении некоторыми исследователями других неинвазивных методов оценки фиброза печени при НАЖБП, например, шкалы NAFLD fibrosis score (NFS), после бариатрических вмешательств [122], также было отмечено статистически значимое снижение этого показателя, что связывали с уменьшением массы тела в послеоперационном периоде [237]. Улучшение показателя NFS при исходном наличии у пациента НАЖБП также регистрировали через 1 год после бариатрических операций [61].

Некоторыми исследователями [32; 81; 230] были продемонстрированы не только регресс фиброза печени по результатам проведения повторной биопсии в послеоперационном периоде, но и снижение проявлений стеатоза и НАСГ, наблюдавшееся в 80% случаев через 1 год после операции [103]. Также отмечалось устранение признаков баллонной дистрофии, лобулярного воспаления, стеатоза и фиброза в послеоперационном периоде [49]. Однако следует отметить, что основополагающим фактором прогрессирования НАЖБП является фиброз печени, что позволяет говорить о преимуществах использования неинвазивного метода FibroTest в послеоперационном периоде с целью снижения рисков выполнения повторных инвазивных вмешательств, в частности, биопсии печени [61].

Полученные в ходе нашего исследования данные позволили говорить о высокой эффективности бариатрических вмешательств в отношении уменьшения критериев НАЖБП. Некоторые авторы в этом контексте [78; 105; 141] заявляли о возможности использования бариатрической операции в качестве метода лечения НАЖБП, учитывая значимое влияние вмешательства на гистологические проявления этого заболевания, что в большинстве случаев не продемонстрировано при использовании методов его терапевтического лечения [61]. Однако следует отметить, что ни в одной из вышеуказанных работ не осуществлялась разработка практических рекомендаций к выбору оптимального способа хирургического лечения пациентов с НАЖБП.

В нашем исследовании было продемонстрировано достоверное снижение уровней трансаминаз, показателей холестаза и липидограммы через 1 год после бариатрических операций с сохранением достигнутого результата в отдаленном послеоперационном периоде. Динамика этих критериев также характеризовалась транзиторным их ухудшением через полгода после операции. Другие авторы [66; 127] отмечали, что нормализация биохимических критериев цитолитического синдрома, как проявления НАСГ, является важным фактором эффективности влияния операции на НАЖБП. Это связано с неуклонным прогрессированием заболевания и неблагоприятным его исходом при наличии НАСГ [33; 92]. Исследователи [33; 127; 145] также регистрировали снижение повышенных исходно

маркеров холестаза, ТГ и ЛПВП. Однако следует отметить отсутствие в работах описания разнонаправленности динамики вышеуказанных маркеров, а также схемы поддерживающей консервативной терапии в период их увеличения после бариатрических вмешательств, что представляется крайне важным в клинической практике.

В нашем исследовании была продемонстрирована более выраженная эффективность комбинированных вмешательств в отношении улучшения критериев НАЖБП по сравнению с рестриктивной операцией, заключающаяся в более низком значении FibroTest, АЛТ и АСТ, а также критериев холестаза через 1 год по сравнению с исходными данными. Некоторые другие авторы [41; 54] аргументировали это наличием у комбинированных вмешательств шунтирующего компонента, чем обусловлено более значимое влияние операции на метаболизм глюкозы и липидов. Обращает на себя внимание более выраженное усугубление биохимических и клинических критериев НАЖБП через полгода после ЛЖШ и ЛМЖШ по сравнению с ЛПРЖ, показанное в нашей работе. Исследователями [51] отмечено, что комбинированные операции чаще приводят к возможному прогрессированию печеночной дисфункции в послеоперационном периоде по сравнению с рестриктивной операцией, что связывали с более интенсивной потерей массы тела, а также более выраженным повышением уровня свободных жирных кислот после операций с шунтирующим компонентом [62].

В ходе нашей работы было показано достижение ремиссии сахарного диабета II типа после бариатрических операций, который является основополагающим фактором прогрессирования НАЖБП при ожирении [22].

ВЫВОДЫ

1. Влияние лапароскопической продольной резекции желудка, лапароскопического желудочного шунтирования по Ру и лапароскопического мини-желудочного шунтирования на течение неалкогольной жировой болезни печени проявляется в уменьшении ее критериев через 1 год по сравнению с исходными данными ($p=0,03$ в группе ЛПРЖ; $p < 0,001$ в группах ЛЖШ и ЛМЖШ) с сохранением достигнутых результатов через 2 года после вмешательства ($p=0,04$ в группе ЛПРЖ; $p < 0,001$ в группах ЛЖШ и ЛМЖШ).
2. При сравнении эффекта рестриктивной операции лапароскопической продольной резекции желудка и комбинированных вмешательств – лапароскопического желудочного шунтирования по Ру и лапароскопического мини-желудочного шунтирования, - выявлена большая эффективность последних в отношении уменьшения критериев неалкогольной жировой болезни печени ($p=0,03$), но и большая частота развития ее осложнений, а именно неалкогольного стеатогепатита и биохимических признаков синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности ($p < 0,001$).
3. Возрастные, конституциональные и преморбидные характеристики пациента - возраст от 18 до 44 лет ($p=0,01$), исходное значение FibroTest, соответствующее F0–F2-стадии по METAVIR ($t=24,32$, $p \leq 0,0001$), ИМТ до 40 кг/м^2 ($p=0,0015$), - являются прогностическими факторами эффективности вмешательства в отношении неалкогольной жировой болезни печени при ожирении, при этом возраст ($p=0,0003$), исходное значение FibroTest ($p < 0,05$), ИМТ ($p = 0,0015$) и тип бариатрической операции ($p < 0,001$) определяют частоту развития осложнений неалкогольной жировой болезни печени.
4. Критериями выбора оптимального варианта бариатрического вмешательства у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени являются исходная стадия фиброза печени по METAVIR, возраст и ИМТ, при этом предложенные принципы выбора операции могут уменьшить выраженность временного ухудшения показателей функции печени в период максимального

снижения веса (6 месяцев) при сопоставимом отдаленном результате (12–24 месяца).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам 18-44 лет со значением FibroTest, равным 0,00-0,31 баллов, и ИМТ до 40 кг/м² рекомендована лапароскопическая продольная резекция желудка.

2. В возрасте больного 18-44 лет со значением FibroTest, равным 0,00-0,31 баллов, и ИМТ 40 кг/м² и более рекомендовано выполнять комбинированную операцию - лапароскопическое мини-желудочное шунтирование или лапароскопическое желудочное шунтирование по Ру.

3. В случае возраста пациента, равного 18-44 годам, значения FibroTest, соответствующего 0,32-0,58 баллам, и ИМТ до и более 40 кг/м² рекомендована комбинированная операция - лапароскопическое мини-желудочное шунтирование или лапароскопическое желудочное шунтирование по Ру.

4. Больным 18-44 лет со значением FibroTest, равным 0,59-1,00 баллов, и ИМТ до и более 40 кг/м² рекомендована лапароскопическая продольная резекция желудка.

5. Если возраст пациента равен 45-62 годам, значение FibroTest соответствует 0,00-0,31 баллам, а ИМТ - до и более 40 кг/м², рекомендовано выполнить комбинированное вмешательство - лапароскопическое мини-желудочное шунтирование или лапароскопическое желудочное шунтирование по Ру.

6. У пациентов 45-62 лет со значением FibroTest, равным 0,32-0,58 баллам, и ИМТ до 40 кг/м² рекомендовано выполнить комбинированное вмешательство - лапароскопическое мини-желудочное шунтирование или лапароскопическое желудочное шунтирование по Ру.

7. При наличии у больного следующих факторов - возраста, равного 45-62 годам, значения FibroTest, соответствующего 0,32-0,58 баллам, и ИМТ 40 кг/м^2 и более, - рекомендована лапароскопическая продольная резекция желудка.

8. Пациентам 45-62 лет со значением FibroTest, равным 0,59-1,00 баллов, с ИМТ до и более 40 кг/м^2 рекомендована лапароскопическая продольная резекция желудка.

Схема выбора вида бариатрической операции в зависимости от возраста, ИМТ и значения FibroTest представлена ниже (Рисунок 85).

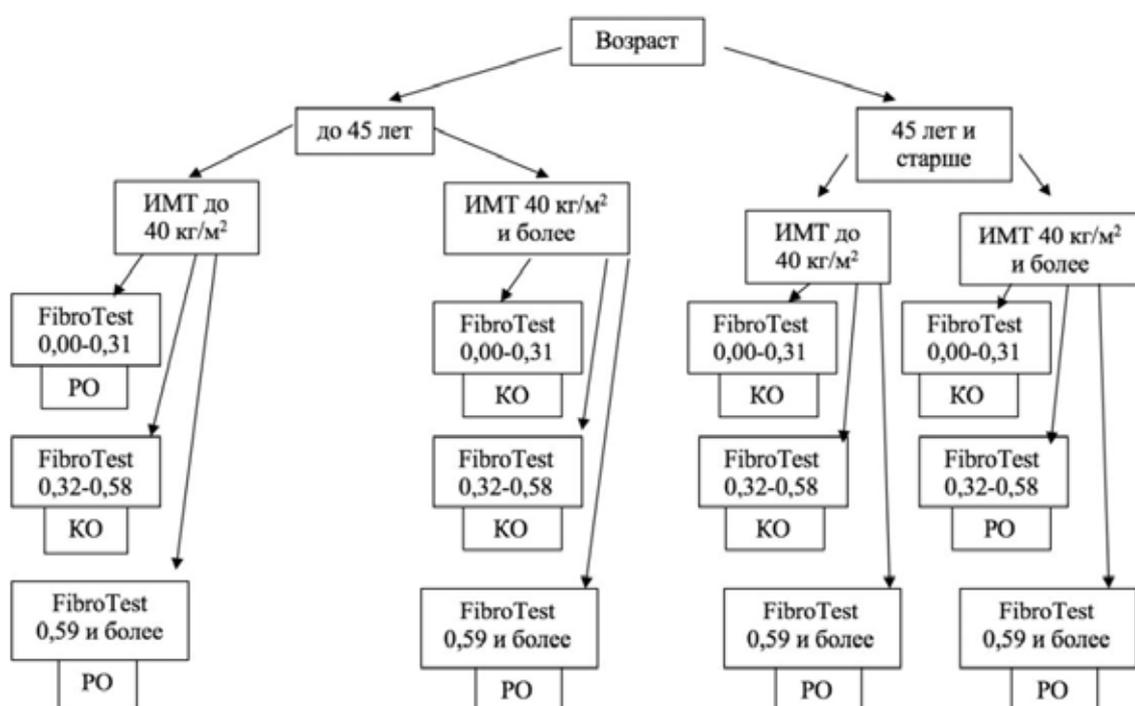


Рисунок 85 – Выбор типа бариатрического вмешательства в зависимости от возраста пациента, ИМТ и значения по FibroTest

Примечание: РО – рестриктивная операция; КО – комбинированная операция

Следует отметить, что у пациентов до 45 лет со значением FibroTest, равным 0,00-0,58 баллов, и ИМТ 40 кг/м^2 и более рекомендовано выполнять комбинированную операцию, поскольку при вышеуказанных исходных параметрах она будет обладать большей эффективностью в отношении улучшения признаков НАЖБП в сравнении с рестриктивным вмешательством при отсутствии

статистически значимых различий в частоте негативных последствий после ЛПРЖ, ЛЖШ и ЛМЖШ. Тем же обусловлен выбор операции с шунтирующим компонентом у пациентов 45 лет и старше со значением FibroTest, равным 0,00-0,58 баллам, и ИМТ до 40 кг/м².

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КА – коэффициент атерогенности

КТ – компьютерная томография

ЛБПШ – лапароскопическое билиопанкреатическое шунтирование

ЛЖШ – лапароскопическое желудочное шунтирование

ЛМЖШ – лапароскопическое мини-желудочное шунтирование

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛПРЖ – лапароскопическая продольная резекция желудка

ЛРБЖ – лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка

МАРК – митоген-активируемые киназы

МЕ – международные единицы

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ОХС – общий холестерин

ТГ – триглицериды

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастроудоденоскопия

ЩФ – щелочная фосфатаза

CCR2 – С-С хемокиновые рецепторы 2-го типа (C-C chemokine receptor type 2)

CCR5 – С-С хемокиновые рецепторы 5-го типа (C-C chemokine receptor type 5)

ChREBP – белок-связывающий углевод-чувствительный элемент (Carbohydrate-responsive element-binding protein)

GCKR – ген регулятора глюкокиназы (glucokinase regulator)

HbA1c – гликированный гемоглобин (hemoglobin A1c)

HbsAg – антигены гепатита В

HCV – антитела к гепатиту С

НОМА – индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)

HSD17B13 – гидроксистероид 17 β -дегидрогеназа 13 типа (17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 13)

HU – единицы Хаунсфильда (Hounsfild unit)

IFSO – International Federation for the surgery of obesity and metabolic disorders.

IL6 – интерлейкин 6 (interleukin 6)

IRF3 – регуляторный фактор интерферона 3 (interferon regulatory factor 3)

MBOAT7 – мембраносвязанный домен O – ацилтрансферазы 7 (membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7)

Me – медиана

Q1; Q2 – первый квартиль; второй квартиль (quartile)

NAFLD – неалкогольная жировая болезнь печени (non-alcoholic fatty liver disease)

NAS – шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score)

PDGF – тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor)

PNPLA3 – пататин-подобный фосфолипазный домен 3 (Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)

PPAR α – активируемые пероксисомными пролифераторами альфа-рецепторы (peroxisome proliferator-activated receptor alpha)

PPAR δ – активируемые пероксисомными пролифераторами дельта-рецепторы (peroxisome proliferator-activated receptor delta)

SREBP – белок взаимодействующий со стерол-регулируемым элементом (Sterol regulatory element-binding protein)

TGF- β – трансформирующий ростовой фактор бета (Transforming growth factor beta)

TLR4 – толл-подобные рецепторы 4 (Toll-like receptors 4)

TM6SF2 – трансмембранный член суперсемейства 6 2 (Transmembrane 6 superfamily 2)

TNF α – фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha)

TR β – бета-рецепторы трийодтиронина (thyroid hormone receptor beta)

процент EBMIЛ – процент снижения избыточной массы тела (%Excess Body Mass Index Loss)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анищенко, В.В. Применение дексметомидина в комбинации с нефопамом для послеоперационного обезболивания после бариатрической операции / В.В. Анищенко, В.Б. Чернявский, В.Н. Кохно [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2016. - № 9 (133). - С. 77-80.
2. Асланов, Б. И. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения: Федеральные клинические рекомендации / Б. И. Асланов, Л. П. Зуева, Е. Н. Колосовская. – М., 2014. – 42 с.
3. Бодунова, Н.А. Изменение концентрации витаминов после бариатрических операций / Н.А. Бодунова, Е.А. Сабельникова, А.И. Парфенов [и др.] // Клиническая медицина. - 2015. - Т. 93, № 12. - С. 28-31.
4. Гиниятуллин, К. Г. Статистическая обработка результатов научных исследований: краткий конспект лекций / К. Г. Гиниятуллин. – Казань: Казан. (Приволж.) федеральный ун-т, 2014. – 103 с.
5. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 240 с.
6. Дедов, И. И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) / И. И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 15 (1). – С. 53–70.
7. Дорджиев, В. Э. Изучение популяции лимфоцитов с предоперационной нутритивной поддержкой при хирургическом вмешательстве на органах желудочно-кишечного тракта / В.Э. Дорджиев, К. Ю. Красносельский, А. С. Климов // Экстренная медицина. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 367–368.
8. Драпкина, О. М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового

проспективного исследования наблюдения) / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 4. – С. 32–38.

9. Жижин, К. С. Медицинская статистика: учеб. пособие / К. С. Жижин. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 160 с.

10. Ивашкин, В. Т. Статины и неалкогольная жировая болезнь печени: безопасность применения / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, Е. Л. Буеверова // Российские медицинские вести. – 2010. – № 1. – С. 17–26.

11. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, Ю. О. Шульпекова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 2. – С. 24–42.

12. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев [и др.] Гепатология // 2015. - Т. 25,. № 6. - С. 31-41.

13. Савельев, В. С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений / В. С. Савельев, Е. И. Чазов, Е. И. Гусев. – М.: МЕДИА СФЕРА, 2010. – 40 с.

14. Седов, В. М. Лапароскопическая хирургия ожирения: практическое руководство: атлас / В. М. Седов, М. Б. Фишман. – СПб., 2009. – 192 с.

15. Хитарьян, А.Г. Оптимизация результатов лечения морбидного ожирения и метаболического синдрома с использованием сливинговой гастропластики / А.Г. Хитарьян, С.Т. Хубиев, А.В. Межунц [и др.] // Эндоскопическая хирургия. - 2016. - Т. 22, № 6. - С. 8-13.

16. Abul-Husn, N. S. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease / N. S. Abul-Husn, X. Cheng, A. H. Li [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378. – P. 1096–1106.

17. Aithal, G. P. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in non-diabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis / G. P. Aithal, J. A. Thomas, P. V. Kaye [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135, № 4. – P. 1176–1184.

18. Aldoheyan, T. The effects of bariatric surgeries on non-alcoholic fatty liver disease / T. Aldoheyan, M. Hassanain, A. Al-Mulhim [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 1142–1147.

19. Alkhouri, N. GS-0976 (Firsocostat): an investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) / N. Alkhouri, E. Lawitz, M. Nouredin [et al.] // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2020. – Vol. 29, № 2. – P. 135–141. Doi: 10.1080/13543784.2020.1668374.

20. Alkhouri, N. Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD / N. Alkhouri, A. J. McCullough // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 8. – P. 661–668.

21. Amanullah, I. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / I. Amanullah, Y. H. Khan, I. Anwar [et al.] // *Postgraduate Medical Journal*. – 2019. – Vol. 1. – P. 1–11.

22. Aminian, A. Individualized metabolic surgery (IMS) score / A. Aminian, A. Andaliby // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2018. – № 14 (12). – P. 1921–1922. Doi: 10.1016/j.soard.2018.09.009.

23. Angrisani, L. Bariatric surgery worldwide 2013 / L. Angrisani, A. Santonicola, P. Iovino [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2015. – № 25 (10). – P. 1822–1832. Doi: 10.11007/s11695-015-1657-z.

24. Angulo, P. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J. M. Hui, G. Marchesini [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – № 45. – P. 846–854.

25. Atay, K. Evaluation of non-invasive diagnostic methods as indicators of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / K. Atay, B. Canbakan, O. Alan [et al.] // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 565–570.

26. Auguet, T. Hepcidin in morbidly obese women with non-alcoholic fatty liver disease / T. Auguet, G. Aragonès, A. Berlanga [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. e0187065.
27. Baltasar, A. Weight loss reporting: predicted body mass index after bariatric surgery / A. Baltasar // *Obesity Surgery*. – 2008. – Vol. 18. – P. 761–762.
28. Barros, F. The correlation between obesity-related diseases and non-alcoholic fatty liver disease in women in the pre-operative evaluation for bariatric surgery assessed by transient hepatic elastography / F. Barros, S. Setúbal, J. M. Martinho [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2016. – Vol. 26, № 9. – P. 2089–2097.
29. Bedi, O. Molecular and pathological events involved in the pathogenesis of diabetes associated non-alcoholic fatty liver disease / O. Bedi, S. Aggarwal, N. Trehanpati [et al.] // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 7–29.
30. Bedossa, P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations / P. Bedossa // *Hepatology international*. – 2013. – Vol. 7, № 2. – P. 765–770.
31. Bedossa, P. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24. – P. 289–293.
32. Berkan-Kawińska, A. Hepatocellular carcinoma in non-alcohol fatty liver disease – changing trends and specific challenges / A. Berkan-Kawińska, A. Piekarska // *Current medical research and opinion*. – 2019. – Vol. 1. – P. 1–9.
33. Bower, G. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology / G. Bower, T. Toma, L. Harling [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 2280–2289.
34. Brouwers, Martijn C. G. J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality / Martijn C. G. J. Brouwers, N. Simons // *Diabetology*. – 2019. – Vol. 6. – P. 1–8.

35. Brunt, E. M. Non-alcoholic steatohepatitis / E. M. Brunt // *Seminars in liver disease*. – 2004. – Vol. 24. – P. 3–20.
36. Buse, J. B. How do we define cure of diabetes? / J. B. Buse, S. Caprio, W. T. Cefalu [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – № 32. – Vol. 11. – P. 2133–2135.
37. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E. A. Tsochatzis [et al.] // *Metabolism*. – 2015. – Vol. 65, № 8. – P. 70–89.
38. Byrne, C. D. NAFLD: A multisystem disease / C. D. Byrne, G. Targher // *Journal of hepatology*. – 2015. – Vol. 62. – P. 47–64.
39. Caiazzo, R. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study / R. Caiazzo, G. Lassailly, E. Leteurtre [et al.] // *Annals of surgery*. – 2014. – Vol. 260. – P. 893–898.
40. Caravatto, P. P. The role of metabolic surgery in non-alcoholic steatohepatitis improvement / P. P. Caravatto, C. Ricardo // *Current atherosclerosis reports*. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 45.
41. Cazzo, E. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on non-alcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study / E. Cazzo, L. S. Jimenez, J. C. Pareja [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 982–985.
42. Chalasani, N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55, № 6. – P. 2005–2023.
43. Cherla, D. V. Impact of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass on biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease / D. V. Cherla // *Surgical endoscopy*. – 2019. – Vol. 7. – P. 1–7.

44. Choudhary, N. S. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Agonists in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / N. S. Choudhary, N. Kumar, A. Duseja [et al.] // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2019. – Vol. 9, № 6. – P. 731–739. Doi: 10.1016/j.jceh.2019.06.004.

45. Ciećko-Michalska, I. Non-invasive diagnosis of steatosis, inflammatory changes and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver diseases: pilot study / I. Ciećko-Michalska, M. Szczepanek, I. Wierzbicka-Tutka [et al.] // *Archives of medical sciences. Atherosclerotic diseases*. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 179–183.

46. Clavien, P. A. The Clavien – Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, M. L. de Oliveira [et al.] // *Annals of surgery*. – 2009. – № 250 (2). – P. 187–196. Doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.

47. Cobbina, E. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters / E. Cobbina, F. Akhlaghi // *Drug metabolism reviews*. – 2017. – Vol. 49, № 2. – P. 197–211.

48. Dajani, A. I. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD / A. I. Dajani, A. M. Abu Hammour, M. A. Zakaria [et al.] // *Arab journal of gastroenterology*. – 2015. – № 16. – P. 99–104. Doi: 10.1016/j.ajg.2015.09.001.

49. Dinania, A. Non-alcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular risk / A. Dinania, D. van der Graaff, W. J. Kwanten [et al.] // *Cardiovascular endocrinology*. – 2017. – Vol. 6. – P. 62–72.

50. Dubuquoy, C. Distinct regulation of adiponutrin/PNPLA3 gene expression by the transcription factors ChREBP and SREBP1c in mouse and human hepatocytes / C. Dubuquoy, C. Robichon, F. Lasnier [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2011. – Vol. 55. – P. 145–153.

51. Endo, Y. Improvement of non-alcoholic fatty liver disease after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese obese patients / Y. Endo, M. Ohta, K. Tada [et al.] // *Annals of gastroenterological surgery*. – 2019. – Vol. 3. – P. 285–290.

52. Eslam, M. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology / M. Eslam, J. George // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2019. – Vol. 5. – P. 100–120.

53. Eslam, M. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact / M. Eslam, L. Valenti, S. Romeo [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2018. – Vol. 68. – P. 268–279.

54. Fakhry, T. K. Bariatric surgery improves non-alcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis / T. K. Fakhry, R. Mhaskar, T. Schwitalla [et al.] // *Surgery for obesity and related diseases*. – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 200–256.

55. Festi, D. Letter: FibroTest for staging fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease – authors' reply / D. Festi, R. Schiumerini, E. Scaioli [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2013. – Vol. 37, № 6. – P. 656–657.

56. Frederickson, D. S. A system for phenotyping hyperlipidemia / D. S. Frederickson, R. S. Lee // *Circulation*. – 1965. – № 31. – P. 321–327.

57. Fried, M. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO) / M. Fried, V. Yumuk, J. M. Oppert [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2014. – № 24 (1). – P. 42–55.

58. Friedman, S. L. A randomized, placebo-controlled trial of Cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis / S. L. Friedman, V. Ratziu, S. A. Harrison [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, № 5. – P. 1754–1767.

59. Garg, H. Utility of transient elastography (fibrosan) and impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients / H. Garg, S. Aggarwal // *Surgery for obesity and related diseases*. – 2018. – Vol. 14 (1). – P. 81–91.

60. Garinis, G. A. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study / G. A. Garinis, B. Fruci, M. De Siena [et al.] // *International journal of obesity (London)*. – 2010. – Vol. 34, № 8. – P. 1255–1264.

61. Giannini, E. G. Long-term follow-up study of liver-related outcome after biliopancreatic diversion in patients with initial, significant liver damage / E. G. Giannini, C. Coppo, C. Romana [et al.] // *Digestive diseases and sciences*. – 2018. – № 63 (7). – P. 1946–1951. Doi: 10.1007/s10620-018-5052-1.

62. Goh, G. B. Considerations for bariatric surgery in patients with cirrhosis / G. B. Goh, P. R. Schauer, A. J. McCullough [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2018. – № 24 (28). – P. 3112–3119. Doi: 10.3748/wjg.v24.i28.3112.

63. Golabi, P. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease / P. Golabi, L. Rhea, L. Henry [et al.] // *Hepatology international*. – 2019. – Vol. 10. – P. 40–59.

64. Hampp, C. Pioglitazone and bladder cancer: FDA's assessment / C. Hampp, J. Pippins [et al.] // *Drug Safety*. – 2017. – Vol. 26. – P. 117–118.

65. Harrison, S. A. Orlistat for overweight subjects with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial / S. A. Harrison, W. Fecht, E. M. Brunt [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – № 49 (1). – P. 80–86. Doi: 10.1002/hep.22575.

66. Hassanian, M. The effect of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease / M. Hassanian, A. Al-Mulhim, A. Al-Sabhan [et al.] // *Saudi journal of gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 270–278.

67. Hedderich, D. M. Effects of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease: magnetic resonance imaging is an effective, non-invasive method to evaluate

changes in the liver fat fraction / D. M. Hedderich, T. Hasenberg, S. Haneder [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2017. – Vol. 27, № 7. – P. 1755–1762.

68. Higashi, T. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis / T. Higashi, S. L. Friedman, Y. Hoshida [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. – 2017. – Vol. 121. – P. 27–42.

69. Ismaiel, A. Cardiovascular risk in fatty liver disease: The Liver-Heart Axis – Literature Review // A. Ismaiel, D. L. Dumitraşcu // *Frontiers in medicine*. – 2019. – Vol. 7. – P. 300–340.

70. Jimenez, L. S. Impact of weight regain on the evolution of non-alcoholic fatty liver disease after Roux-en-Y Gastric Bypass: a 3-year follow-up / L. S. Jimenez, F. H. M. Chaim, F. D. M. Chaim [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2018. – Vol. 28, № 10. – P. 3131–3135.

71. Johnson, P. J. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers / P. J. Johnson, S. J. Pirrie, T. F. Cox [et al.] // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. – 2014. – № 23. – P. 144–153.

72. Tariciotti, L. Combined liver transplantation and sleeve gastrectomy for end-stage liver disease in a bariatric patient: first European case-report / L. Tariciotti, S. D'Ugo, T. M. Manzia [et al.] // *International journal of surgery case reports*. – 2016. – Vol. 28. – P. 38–41.

73. Karlas, T. Evaluation of transient elastography, acoustic radiation force impulse imaging (ARFI), and enhanced liver function (ELF) score for detection of fibrosis in morbidly obese patients / T. Karlas, A. Dietrich, V. Peter [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 11. – P. e0141649.

74. Souto, K. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with different baseline glucose status undergoing bariatric surgery: analysis of intraoperative liver biopsies and literature review / K. Souto, N. G. Meinhardt, M. J. Ramos [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2004. – № 2. – P. 6.

75. Kawaguchi, T. Japan study group of non-alcoholic fatty liver, genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese / T. Kawaguchi, Y. Sumida, A. Umemura [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. 32–38.

76. Kleiner, D. E. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / D. E. Kleiner, E. M. Brunt, M. V. Natta [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41, № 6. – P. 1313–1321.

77. Knodell, R. G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // *Hepatology*. – 1981. – Vol. 1, № 5. – P. 431–435.

78. Koh, Z. J. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease score correlates with weight loss in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: a two-centre study from an Asian cohort / Z. J. Koh, H. P. Salgaonkar, W. J. J. Lee [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2019. – Vol. 29. – P. 862–868.

79. Kotronen, A. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans / A. Kotronen, L. E. Johansson, L. M. Johansson [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – P. 1056–1060.

80. Krempf, M. Effect of NCEP ATP III-defined metabolic syndrome in obese or overweight patients: metaanalysis from 20 randomised double-blind studies worldwide / M. Krempf // *Obesity reviews*. – 2005. – Vol. 6, № 1. – P. 166.

81. Lassailly, G. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients / G. Lassailly, R. Caiazzo, D. Buob [et al.] // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149, № 2. – P. 379–380.

82. Li, T.-T. TM6SF2: a novel target for plasma lipid regulation / T.-T. Li, T.-H. Li, J. Peng [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 268. – P. 170–176.

83. Li, Z. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease / Z. Li, S. Yang, H. Lin [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – № 37. – P. 343–350.

84. Lin, B. Novel Serum Biomarkers for Noninvasive Diagnosis and Screening of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatic Fibrosis / B. Lin, Y. Ma, S. Wu [et al.] // *OMICS*. – 2019. – Vol. 23, № 4. – P. 1–9.

85. Lippman, S. M. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) / S. M. Lippman, E. A. Klein, P. J. Goodman [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301. – P. 39–51.

86. Lorenzo, D. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP / D. Lorenzo, S. A. Antoniou, R. L. Batterham [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2020. – № 34 (6). – P. 2332–2358. Doi: 10.1007/s00464-020-07555-y.

87. Loria, P. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee / P. Loria, L. E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.] // *Digestive and liver disease*. – 2010. – № 42 (4). – P. 272–282.

88. Loy, J. J. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents undergoing bariatric surgery / J. J. Loy, H. A. Youn, B. Schwack [et al.] // *Surgery for obesity and related diseases*. – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 442–449.

89. Luca, M. D. IFSO Statement: Credentials for Bariatric Surgeons 2015 / M. D. Luca, J. Himpens, R. Weiner [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2015. – № 25 (3). – P. 394–396.

90. Ma, Y. 17-Beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease / Y. Ma, O. V. Belyaeva, P. M. Brown [et al.] // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 69. – P. 1504–1519.

91. Mahdessian, H. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content / H. Mahdessian, A. Taxiarchis, S. Popov [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2014. – Vol. 111. – P. 8913–8918.

92. Major, P. Impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease / P. Major, M. Pędziwiatr, M. Rubinkiewicz [et al.] // *Polski przegląd chirurgiczny*. – 2017. – Vol. 89, № 3. – P. 1–4.

93. Mansour-Ghanaei, F. The Efficacy of Vitamin D Supplementation against Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis / F. Mansour-Ghanaei, M. Pourmasoumi, A. Hadi [et al.] // *Journal of dietary supplements*. – 2019. – Vol. 1. – P. 1–19.

94. Martínez, S. M. Noninvasive assessment of liver fibrosis / S. M. Martínez, G. Crespo, M. Navasa [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53, № 1. – P. 325–335.

95. Masarone, M. Non-alcoholic fatty liver. Epidemiology and Natural history / M. Masarone, A. Federico, L. Abenavoli [et al.] // *Reviews on recent clinical trials*. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 126–133.

96. Menso, J. Westerouen Elafibranor: a potential drug for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / J. Westerouen Menso, P. H. Drenth Joost, E. T. T. L. Tjwa // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2020. – № 29 (2). – P. 117–123. Doi: 10.1080/13543784.2020.1668375.

97. Misra, V. L. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk / V. L. Misra, M. Khashab, N. Chalasani [et al.] // Current gastroenterology reports. – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 50–55.

98. Mohamed, H. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): new challenge for general practitioners and important burden for health authorities? / H. Mohamed, E. O. Abu, C. D. Byrne [et al.] // Primary care diabetes. – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 129–137. Doi: 10.1016/j.pcd.2010.02.004.

99. Moreno, C. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease / C. Moreno, S. Mueller, G. Szabo [et al.] // Journal of hepatology. – 2019. – Vol. 70, № 2. – P. 273–283.

100. Munteanu, M. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference / M. Munteanu, D. Tiniakos, Q. Anstee [et al.] // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2016. – Vol. 44, № 8. – P. 877–889.

101. Naveau, S. The diagnostic accuracy of transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis in bariatric surgery candidates with suspected NAFLD / S. Naveau, K. Lamouri, G. Pourcher [et al.] // Obesity Surgery. – 2014. – Vol. 24, № 10. – P. 1693–1701.

102. Newsome, P. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity / P. Newsome, S. Francque, S. Harrison [et al.] // Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2019. – № 50 (2). – P. 193–203. Doi: 10.1111/apt.15316.

103. NtandjaWandji, L. C. What is the position of bariatric surgery in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis? / L. C. NtandjaWandji, G. Baud, G. Lassailly [et al.] // Presse médicale. – 2019. – № 48 (12). – P. 1502–1506. Doi: 10.1016/j.lpm.2019.09.016.

104. Ooi, G. J. Effects of Bariatric Surgery on Liver Function Tests in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / G. J. Ooi, P. R. Burton, L. Doyle [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2017. – Vol. 27, № 6. – P. 1533–1542.

105. Pais, R. Liver biopsy versus noninvasive methods-fibroscan and fibrotest in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: a review of the literature / R. Pais, M. Lupșor, L. Poantă [et al.] // *Romanian journal of internal medicine*. – 2009. – Vol. 47, № 4. – P. 331–340.

106. Patel, K. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in non-cirrhotic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a phase 2 randomized controlled trial / K. Patel, S. A. Harrison, M. Elkhshab [et al.] // *Hepatology*. – 2020. – № 72 (1). – P. 58–71. Doi: 10.1002/hep.31205.

107. Pei, E. Sleeve gastrectomy attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease / E. Pei, Y. Liu, W. Jiang [et al.] // *Lipids in health and disease*. – 2018. – Vol. 17. – P. 243.

108. Petrick, A. Utility of ultrasound, transaminases, and visual inspection to assess non-alcoholic fatty liver disease in bariatric surgery patients / A. Petrick, P. Benotti, G. C. Wood [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2015. – Vol. 25, № 12. – P. 2368–2375.

109. Popov, Y. CD8+ T cells drive adipose tissue inflammation – A novel clue for NASH pathogenesis? / Y. Popov, D. Schuppan // *Journal of hepatology*. – 2010. – Vol. 52, № 1. – P. 130–132.

110. Poynard, T. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease / T. Poynard, R. Morra, P. Halfon [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2007. – Vol. 7. – P. 40.

111. Poynard, T. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta-analysis of individual patient data / T. Poynard, G. Lassailly, E. Diaz [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. e30325.

112. Poynard, T. Validation of liver fibrosis biomarker (FibroTest) for assessing liver fibrosis progression: proof of concept and first application in a large population / T. Poynard, M. Munteanu, O. Deckmyn [et al.] // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 57, № 3. – P. 541–548.

113. Ranjbar, G. Effects of newer antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis: think out of the box! / G. Ranjbar, D. P. Mikhailidis, A. Sahebkar [et al.] // *Metabolism*. – 2019. – Vol. 101. – P. 154–161.

114. Ratziu, V. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2010. – Vol. 53, № 2. – P. 372–384.

115. Ratziu, V. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / V. Ratziu, J. Massard, F. Charlotte [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2006. – Vol. 6. – P. 6.

116. Rinella, M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review / M. E. Rinella // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313. – P. 2263–2273.

117. Ritchie, M. Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: a magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)? / M. Ritchie, I. A. Hanouneh, M. Nouredin [et al.] // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2020. – № 29 (2). – P. 197–204. Doi: 10.1080/13543784.2020.1718104.

118. Saitta, C. Obesity and liver cancer / C. Saitta, T. Pollicino, G. Raimondo [et al.] // *Annals of hepatology*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 191–203.

119. Salman, M. A. Laparoscopic sleeve gastrectomy on the horizon as a promising treatment modality for NAFLD / M. A. Salman, A. A. Salman, A. Abdelsalam [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2019. – Vol. 6. – P. 100–125.

120. Salomone, F. Silibinin restores NAD (+) levels and induces the SIRT1/AMPK pathway in non-alcoholic fatty liver / F. Salomone, I. Barbagallo, J. Godos [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – P. 1080–1086.

121. Santoro, R. Progress in promising anti-fibrotic therapies / R. Santoro, I. Barbagallo, J. Godos [et al.] // *Expert review of gastroenterology & hepatology*. – 2019. – Vol. 5. – P. 70–77.

122. Santos, V. N. Randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid / V. N. Santos, V. P. Lanzoni, J. Szejnfeld [et al.] // *Brazilian journal of medical and biological research*. – 2003. – Vol. 36, № 6. – P. 723–729.

123. Schneck, A.-S. Roux-en-Y gastric bypass results in long-term remission of hepatocyte apoptosis and hepatic histological features of non-alcoholic steatohepatitis / A.-S. Schneck, R. Anty, S. Patouraux [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2016. – Vol. 9, № 7. – P. 344.

124. Schwenger, K. J. P. In nonalcoholic fatty liver disease, Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology while persistent disease is associated with lower improvements in waist circumference and glycemic control / K. J. P. Schwenger, S. E. Fischer, T. Jackson [et al.] // *Surgery for obesity and related diseases*. – 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 1233–1239.

125. Schwenger, K. J. P. Non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese individuals undergoing bariatric surgery: prevalence and effect of the pre-bariatric very low calorie diet / K. J. P. Schwenger, S. E. Fischer, T. D. Jackson [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 1109–1116.

126. Seghieri, M. Future perspectives on GLP-1 receptor agonists and GLP-1/glucagon receptor co-agonists in the treatment of NAFLD / M. Seghieri, A. S. Christensen, A. Andersen [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – № 9. – P. 649. Doi: 10.3389/fendo.2018.00649.

127. Shah, A. G. Comparison of non-invasive markers of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / A. G. Shah, A. Lydecker, K. Murray [et al.] // *Clinical gastroenterology & hepatology*. – 2009. – Vol. 7. – P. 1104–1112.

128. Souto, K. P. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with different baseline glucose status undergoing bariatric surgery: analysis of intraoperative liver biopsies and literature review / K. P. Souto, N. G. Meinhardt, M. J. Ramos [et al.] // *Surgery for obesity and related diseases*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 66–73.

129. Sun, L. Impaired albumin function: a novel potential indicator for liver function damage? / L. Sun, H. Yin, M. Liu [et al.] // *Annals of medicine*. – 2019. – Vol. 9. – P. 125–134.

130. Taitano, A. A. Bariatric surgery improves histological features of non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis / A. A. Taitano, M. Markow, J. E. Finan [et al.] // *Journal of gastrointestinal surgery*. – 2015. – Vol. 19, № 3. – P. 429–436.

131. Takeuchi, Y. The impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis / Y. Takeuchi, F. Ikeda, Y. Moritou [et al.] // *Journal of gastroenterology*. – 2012. – Vol. 48, № 3. – P. 405–412.

132. Targher, G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C. P. Day, E. Bonora [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1341–1350.

133. McCarty, T. R. Impact of bariatric surgery on outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a nationwide inpatient sample analysis, 2004–2012 / T. R. McCarty, J. B. Echouffo-Tcheugui, A. Lange [et al.] // *Surgery for obesity and related diseases*. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 74–80.

134. Toplak, H. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight

maintenance / H. Toplak, O. Ziegler, U. Keller [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2005. – Vol. 7, № 6. – P. 699–708.

135. Torgerson, J. S. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients / J. S. Torgerson, J. Hauptman, M. N. Boldrin [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 155–161.

136. Uehara, D. Non-alcoholic Steatohepatitis Treatment in Morbidly Obese Japanese Patients / D. Uehara, Y. Seki, S. Kakizaki [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2019. – Vol. 15. – P. 99–123.

137. Utzschneider, K. M. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / K. M. Utzschneider, S. E. Kahn // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2006. – Vol. 91, № 12. – P. 4753–4761.

138. Valenti, L. Unraveling the genetics of fatty liver in obese children: additive effect of P446L, GCKR and I148M, PNPLA3 polymorphisms / L. Valenti, A. Alisi, V. Nobili [et al.] // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55. – P. 661–663.

139. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi [et al.] // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 274–285.

140. Vilar-Gomez, E. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers / E. Vilar-Gomez, N. Chalasani // *Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 305–315.

141. von Schönfels, W. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score) / W. von Schönfels, J. H. Beckmann, M. Ahrens [et al.] // *Surgery for obesity and related diseases*. – 2018. – № 14. – P. 1607–1616. Doi: 10.1016/j.soard.2018.07.012.

142. Wang, H. Efficacy of orlistat in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / H. Wang, L. Wang, Y. Cheng [et al.] // *Biomedical reports*. – 2018. – № 9 (1). – P. 90–96. Doi: 10.3892/br.2018.1100.

143. Wang, Y. G. Pregnane X receptor mediated-transcription regulation of CYP3A by glycyrrhizin: a possible mechanism for its hepatoprotective property against lithocholic acid-induced injury / Y. G. Wang, J.-M. Zhou, Z.-C. Ma [et al.] // *Chemico-biological interactions*. – 2012. – № 200 (1). – P. 11–20. Doi: 10.1016/j.cbi.2012.08.023.

144. Watabane, K. Effects of Sleeve Gastrectomy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in an Obese Rat Model / K. Watabane, M. Ohta, H. Takayama [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2018. – Vol. 28, № 6. – P. 1532–1539.

145. Weiner, R. A. Surgical treatment of non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease / R. A. Weiner // *Digestive diseases*. – 2010. – № 1. – P. 274–279.

146. Weiss, J. Feasibility of liver stiffness measurement in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery using XL probe / J. Weiss, M. Rau, J. Meertens [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 2016. – Vol. 51, № 10. – P. 1263–1268.

147. Wolter, S. Influence of liver disease on perioperative outcome after bariatric surgery in a northern German cohort / S. Wolter, A. Duprée, C. Coelius // *Obesity Surgery*. – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 90–95.

148. Xia, M.-F. NAFLD and Diabetes: two sides of the same coin? Rationale for gene-based personalized NAFLD treatment / M.-F. Xia, H. Bian, X. Gao [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. 77–98.

149. Ye, J. Effect of orlistat on liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease with obesity: assessment using magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction / J. Ye, Y. Wu, F. Li [et al.] // *Therapeutic advances in gastroenterology*. – 2019. – P. 1–16. Doi: 10.1177/1756284819879047.

150. Yeo, S. C. Weight loss after bariatric surgery predicts an improvement in the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Fibrosis Score / S. C. Yeo, W. M. Ong, K. S. A. Cheng [et al.] // *Obesity Surgery*. – 2019. – Vol. 1. – P. 40–49.

151. Yerevanian, A. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss / A. Yerevanian, A.A. Soukas // *Current obesity reports*. – 2019. – № 8 (2). – P. 156–164. Doi: 10.1007/s13679-019-00335-3.

152. Yoo, J. Reproducibility of ultrasound attenuation imaging for the noninvasive evaluation of hepatic steatosis / J. Yoo, J. M. Lee, I. Joo [et al.] // *Ultrasonography*. – 2019. – Vol. 7. – P. 25–33.

153. Younossi, Z. M. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial / Z. M. Younossi, V. Ratziu, R. Loomba [et al.] // *Lancet*. – 2019. – № 394 (10215). – P. 2184–2196. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7.

154. Younossi, Z. M. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / Z. M. Younossi, P. Golabi, L. de Avila [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 15. – P. 760–779.

155. Zain, S. M. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease / S. M. Zain, R. Mohamed, S. Mahadeva [et al.] // *Human genetics*. – 2012. – Vol. 131, № 7. – P. 1145–1152.

156. Zhou, J. Metformin: an old drug with new Applications / J. Zhou, S. Massey, D. Story [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – № 21. – P. E2863. Doi: 10.3390/ijms19102863.