© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-008.9-06:616.36-07-089

М. Б. Фишман¹, В. Е. Карев², Ян Ван¹, Д. А. Соколова¹, А. И. Мицинская¹,
М. А. Мицинский¹

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В КОРРЕКЦИИ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

¹ Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. М. Седов), НИИ хирургии и неотложной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, (ректор и дир. — академик РАН, проф. С. Ф. Багненко);

² Патоморфологическая лаборатория (зав. — канд. мед. наук В. Е. Карев), ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

В статье представлены результаты лечения 68 больных, которым в период с 2014 по 2015 г. выполнены операции: лапароскопическая продольная резекция желудка (ЛПРЖ) и лапароскопическое желудочное шунтирование (ЛЖШ). Оценивалась эффективность операций в воздействии на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Во время операции выполнялись биопсия печени, гистологические исследования с определением индекса гистологической активности, степень выраженности фиброза по R. G. Knodell, по METAVIR, характер и степень выраженности жировой дистрофии гепатоцитов и внутрипеченочного холестаза. Для оценки морфологических изменений использовалась шкала активности NAS. Результаты оценивались в динамике до 1,5 лет после операции. Результаты фибротеста были в пределах от 0 до 1, в зависимости от тяжести фиброза, с переводом в систему METAVIR (от F0 до F4), системы по Knodell и Ishak. В результате установлено, что происходит улучшение гистологических и функциональных признаков стеатоза печени, воспаления и фиброза. Так, у всех (100%) исходно были признаки НАЖБП, у 12 (22,6%) — фиброз. Полная регрессия НАЖБП имелась в 43 (81,1%) случаях, у 6 (41,%) — признаки ранее существующего фиброза нивелированы. Функциональные пробы печени ухудшались к 6-месячному периоду, к 1 году — приближались к нормальным значениям. Таким образом, бариатрические операции являются эффективным методом воздействия на течение НАЖБП, а фибротест — неинвазивный и достоверный метод оценки состояния печени.

Ключевые слова: ожирение, метаболическая хирургия, печень

M. B. Fishman¹, V. E. Karev², Yan Van¹, D. A. Sokolova¹, A. I. Mitsinskaya¹, M. A. Mitsinskiy¹

METABOLIC SURGERY IN CORRECTION OF FATTY LIVER DISEASE

¹ I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; ² Research Institute of Children Infections, St. Petersburg

The article presents the results of treatment of 68 patients who underwent laparoscopic sleeve gastric resection (LSG) and laparoscopic gastric bypass (LGB) at the period from 2014 to 2015. The efficacy of operations on the course of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) was estimated. There were performed a liver biopsy and histological studies with determination of histological activity index, the rate of severity of fibrosis according R. G. Knodell scale and METAVIR system, nature and degree of manifestation of steatosis of hepatocytes and intrahepatic cholestasis. NAS activity scale was used to evaluate morphological changes. The results of 1,5-year follow-up study were assessed in dynamics. Fibro Test results were in the range from 0 to 1 depending of fibrosis severity using METAVIR system (from F0 to F4), Knodell and Ishak scales. It was stated that there was an improvement of histological and functional findings in cases of hepatic steatosis, inflammation and fibrosis. All the patients (100%) initially had the signs of NAFLD and 12 patients (22,6%) — fibrosis. The complete regression of NAFLD was noted in 43(81,1%) cases and signs of previous fibrosis were smoothed over in 6 patients (41%). Liver function tests have deteriorated at 6-month period, but tests improved to normal rates at the end of 1-year period. The bariatric surgeries are effective methods of NAFLD treatment and Fibro Test is non-invasive and reliable method of liver state assessment.

Key words: obesity, bariatric surgery, liver

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1980 г. число лиц, страдающих ожирением, удвоилось. В 2003 г. в мире таких больных было 1,7 млрд человек с избыточной массой тела (ИзМТ) и жи-

рением. В 2014 г. количество больных с ИзМТ уже составило 39%, а с ожирением — 13% от всего населения планеты [29]. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. 40% мужчин и 50% женщин будут иметь ожирение различной степени [1].

Таким образом, ожирение является актуальной медицинской и социально значимой проблемой современного общества и сопровождается целым рядом сопутствующих заболеваний. Уже является доказанным, что риск многих неинфекционных заболеваний возрастает в зависимости от увеличения ИМТ [30, 31]. Однако недостаточно внимания уделяется лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП в среднем у взрослых встречается в 20–33% случаев, у больных с ожирением — в 90% случаев, при этом в 37% развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), а в 20% — фиброз печени [3, 10, 13]. Среди больных с ожирением распространенность НАЖБП составляет уже 75% [28]. При этом, у больных с морбидным ожирением (МО) частота этой патологии достигает до 90% случаев, при этом у 50–75% больных имеется сахарный диабет 2-го типа (СД2) [7]. Среди случаев НАЖБП НАСГ развивается у 25% больных, а в 2–3% случаев развивается цирроз печени [14]. НАЖБП является одной из причин развития цирроза печени, функциональной недостаточности печени и всех связанных с этим последствий [21]. В Российской Федерации частота случаев развития НАЖБП составляет 27%, что выводит это заболевание на первое место среди заболеваний печени и составляет 71,6% [3].

Наиболее распространенными факторами риска НАЖБП являются дислипидемия (II типа по Фридрихсену) — 75,9% пациентов, артериальная гипертензия — 69,9% и гиперхолестеринемия — 68,8% [2]. Известно, что НАСГ является характерным поражением печени при метаболическом синдроме (МС) и непосредственно связан с основными его составляющими, такими как СД2, инсулинорезистентность (ИР), ожирение, дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ) и др. [27]. В связи с тем, что масштабы распространенности ожирения и связанных с ним заболеваний характеризуются уже как эпидемия, соответственно НАСГ становится все более частым хроническим заболеванием печени. Осложнения этих заболеваний у таких больных оказывают непосредственное влияние на здоровье, качество жизни, ее продолжительность [31]. Ежегодные затраты системы здравоохранения на пациента с ожирением выше на 25%, чем на пациента с нормальной МТ, такие больные не могут полноценно работать и т. д. [1]. Считается, что через 5 лет НАЖБП/НАСГ увеличит прямые и косвенные затраты на медицинское обслуживание на 26% [33, 34].

Учитывая то, что к основным механизмам развития НАЖБП в первую очередь относятся синдром ИР и окислительный стресс, основное

место в лечении заболевания отводится консервативным методам. При этом диета и дозированная физическая нагрузка являются основой лечения жирового гепатоза [32]. Однако пациенты с ожирением, особенно с морбидным ожирением (МО), практически не в состоянии самостоятельно снизить массу тела (МТ) и удержать полученный результат длительное время. Соответственно эффект такого лечения можно считать сомнительным. В настоящее время уже является доказанным, что бариатрическая хирургия является не только самым эффективным методом снижения МТ, но и самым эффективным методом лечения основных заболеваний, сопутствующих ожирению [11, 22]. Так, НИИ (Национальный институт здоровья, США) и другие международные агентства определили, что бариатрическая хирургия является единственно эффективным методом лечения патологического ожирения и самым эффективным методом лечения основных составляющих МС [15, 22, 35]. Число бариатрических операций, выполняемых в мире, прогрессивно увеличивается. В настоящее время в год выполняются более 500 тыс. таких операций [11]. Наиболее эффективными и часто выполняемыми операциями являются лапароскопическая продольная резекция желудка (ЛПРЖ) и лапароскопическое желудочное шунтирование (ЛЖШ) [26]. Однако эффективность данных операций, особенно их воздействие на течение НАЖБП по-прежнему являются дискуссионными и недостаточно изученными.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных с метаболическим синдромом и НАЖБП посредством хирургических вмешательств.

Материал и методы. Материалом для проведения исследований явилась группа, состоящая из 68 больных, оперированных в период с 2014 по 2015 г., которым были выполнены два типа лапароскопических бариатрических операций: продольная резекция (ЛПРЖ) и желудочное шунтирование (ЛЖШ). Мужчин — 23 (33,82%), женщин — 45 (66,18%). Операция ЛПРЖ выполнена в 47 (69,12%) случаях, из них мужчин — 8 (17,02%) и женщин — 39 (82,98%). Операция ЛЖШ — 21 (30,88%), из них мужчин — 15 (71,43%) и женщин — 6 (28,57%). Средний возраст пациентов составил (41±9) лет. Больных с МС исходно было 32 (47,06%) и без МС — 36 (52,94%), все имели ожирение различной степени и другие основные составляющие МС: СД2 наблюдался у 14 (20,59%), НТГ — у 26 (38,24%), АГ — у 31 (45,59%), ДЛП — у 100% [повышение: ЛПНП — у 23 (33,82%), ЛПОНП — у 60 (88,24%), ТГ — у 22 (32,35%), холестерина (ХС) — у 42 (61,77%), коэффициента атерогенности (Ка) — у 22 (32,35%) и снижение ЛПВП — у 11 (16,18%)]. Наблюдалось повышение показателей: печеночных трансаминаз — АЛТ у 11 (16,18%) и АСТ — у 8 (11,76%); щелочной фосфатазы (ЩФ) — у 5 (7,35%), общего билирубина — у 10 (14,71%), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — у 5

(7,35%). Наблюдались нарушения и в свертывающей системе крови МНО, ПТИ, фибриногена, АПТВ — у 7 (10,29%).

Среди пациентов, которым была выполнена операция ЛЖШ: СД2 имелся у 8 (57,14%), НТГ — у 15 (57,7%), АГ — у 12 (38,71%); ДЛП — у 21 (100%). Имелось повышение показателей: печеночных трансаминаз — у 8 (42,11%), ЩФ — у 1 (20%), общего билирубина — у 4 (40%). Имелось нарушения в свертывающей системе крови в 2 (28,58%) случаях.

Среди пациентов, которым было выполнено ЛПРЖ: СД2 — у 6 (42,86%), НТГ — у 11 (42,3%); АГ — у 19 (61,29%); ДЛП — у 47 (100%). Повышены показатели: печеночные трансаминазы — у 11 (57,89%), ЩФ — у 4 (80%), общего билирубина — у 6 (60%), ГГТП — у 5 (100%). Имелось нарушения в показателях свертывающей системы крови у 5 (71,42%) оперированных. Особенности выполнения операции ЛПРЖ являлись мобилизация желудка по большой кривизне, его резекция на ширину коливровочного зонда и интракорпоральная перитонизация линии аппаратного шва [6]. Особенности выполнения операции ЛЖШ явились стандартная методика с формированием алиментарной петли (АП) 150 см и билиопанкреатической петли (БПП) 70 см. Расположение АП (желудочной Ру петли) находится впереди толстой кишки [26]. Наложение гастроэнтероанастомоза выполняли с помощью линейного сшивающего аппарата (задняя губа) и ручного — передняя губа [12]. Кроме рутинных исследований, для оценки функциональных и гистологических результатов применяли методы: УЗД, КТ, оценка степени фиброза и индекса гистологической активности (ИГА) — фибротест, микроскопии гистологических препаратов. Из лабораторных показателей оценивали АЛТ, АСТ, ХС, Ка, липиды низкой и высокой плотности: ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, триглицериды (ТГ), глюкозу, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин (HbA1c), индекс НОМА, ЩФ, общий билирубин, ГГТП, ПТИ, фибриноген, АПТВ. По УЗД оценивали следующие параметры: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость, подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала [23]. Признаками НАЖБП, по данным КТ, считались снижение рентгеноплотности на 3–5 HU ($p=50-75$ HU), более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с селезенкой, более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с печеночной тканью. Признаки НАЖБП по МРТ с фазовым контрастированием — очаги снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях, наличие фиброза, причем с возможностью оценки его степени [19, 20]. Фибротест рассчитывали с учетом показателей: α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, возраста и пола пациентов [19]. Значения фибротеста сопоставляли с показателями фиброза по METAVIR [8] и шкалы активности NAS (NAFLD activity score) по показателям: выраженность стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов [8, 17]. Степень активности по NAS оценивали (0–8 баллов): стеатоз (0–3) <5%, 5–33%, 33–66%, >66%, внутридольковое воспаление 0, <2, 2–4, >4; баллонная дистрофия (0–2) — нет, минимальная, умеренная, выраженная. Под стадией фиброза (0–4) подразумевалась 1 а, b — зона 3-го ацинуса, 1 с — портальный фиброз, 2 — зона 3-го ацинуса + портальный/перипортальный фиброз, 3 — фиброзные септы, 4 — цирроз. Результаты оценивались: сумма баллов менее 3 — отсутствие НАСГ, более 5 — наличие стеатогепатита [17]. Гистологические

исследования проводились с использованием электронной микроскопии («Carl Zeiss Axio Scope a1») и современных методов фотосканирования («ScanScope Carl Zeiss XT»). Образцы субкапсулярных отделов печени подвергали фиксации 10% раствором нормального формалина, проводили через восходящие спирты по общепринятой методике и производилась заливка парафином. Полученные гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (Г/Э) и пикрофуксином по Ван-Гизону. При гистологическом исследовании печени определяли индекс гистологической активности и степень фиброза по R.G.Knodell, по METAVIR, выраженность жировой дистрофии гепатоцитов и внутрипеченочного холестаза [9, 18]. Во всех случаях во время операции выполняли биопсию печени, производили оценку полученных результатов исходно, через 6, 12 мес и 1,5 лет после операции. Без биопсии рассчитывали фибротест. Для расчета использовали результаты исследований крови и минимальные анамнестические данные. Точность фибротеста составляет 95–99% [16, 24]. Результаты фибротеста (FibroTest) находились в пределах от 0 до 1 в зависимости от тяжести фиброза, с переводом в систему METAVIR (от F0 до F4), системы R.G.Knodell [18]. При оценке гистологической картины мы исходили из следующих положений. Стеатоз — замещение части клеток органа жировой тканью. Инфильтрация полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) — миграция иммунных клеток крови ПМЯЛ из кровяного русла в ткань органа. Фиброз — замещение функциональной ткани органа соединительной (фиброзной) тканью. Баллонная дистрофия — белковая дистрофия, дисметаболический процесс с нарушением белкового обмена, отеком паренхиматозных клеток органа и развитием фокального колликационного некроза клетки. Результаты подвергнуты статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. По результатам лабораторных методов исследования установлено, что признаки НАЖБП исходно имелись у всех пациентов (68–100%). Наблюдалось повышение показателей: активности АЛТ и АСТ в пределах (60–65±10) ЕД/л, индекс АСТ/АЛТ — не более 2, чаще была повышена активность АЛТ. Повышение общего билирубина — в пределах (25±5) мкмоль/л, активности ЩФ — (125–130±10) ЕД/л и ГГТП — у мужчин (73–78±10) ЕД/л, у женщин — (46–50±10) ЕД/л. Повышение ТГ — 1,60–(1,65±5) ммоль/л, ЛПНП — (3,5–4,5±5) ммоль/л, ЛПОНП — (1,5–2,5±5) ммоль/л. Гипергликемия (НТГ/СД2) — в пределах (6,5–7,5±5) ммоль/л натощак. По данным УЗД, у всех пациентов имелись увеличение размеров печени [косой вертикальный размер (КВР) правой доли — (195±10) мм, толщина левой доли (ТЛД) — (7,6±5) мм, краниокаудальный размер (ККР) — (110±5) мм], диффузная гиперэхогенность паренхимы печени, неоднородность ее структуры, нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала. Однако УЗД не способна выявить минимальные изменения в печени на ранних стадиях НАЖБП, но эффективна при диагностике на стадии цирроза [23].

Другие, применяемые современными методами оценки состояния печени (КТ, МРТ) не получили статистически достоверных значений, поскольку имели технические ограничения в использовании у больных с морбидным ожирением [19]. Другой метод — эластометрия — также малоприменим, поскольку интерпретация результатов малоинформативна при ожирении ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$); выраженном стеатозе печени; значительной активности АЛТ и АСТ выше верхней границы нормы в 3 раза и более, что отмечено практически у всех исследуемых пациентов и характерно для этой категории больных [5, 17, 25].

Таким образом, в связи с ограничениями в применении того или иного метода диагностики, для оценки изменений в течении НАЖБП после бариатрических операций кроме биопсии печени во время операции, в послеоперационном периоде мы применяли современный, малоинвазивный метод оценки — расчет фибротеста, точность которого составляет 95–99% [16, 24].

В результате проведенных исследований достигнуты следующие параметры. После операций ЛПРЖ и ЛЖШ в течение 1 года регресс НАЖБП отмечен в 49% случаев, в 19% — признаки ранее существующего фиброза нивелированы (рис. 1, а). При этом исходно у всех пациентов имелись признаки НАЖБП, у 22,6% — фиброз. Важным является то, что во всех случаях функциональные пробы печени ухудшались к 6-месячному периоду и

приблизились к нормальным значениям к 1 году. Негативные изменения в первые полгода после операции, по всей видимости, связаны с быстрой потерей массы тела и увеличением притока СЖК в печень, избыточным накоплением ТГ и ЛПОНП, накоплением активных форм кислорода и, как следствие, транзиторным усилением повреждения гепатоцитов. Данный период времени характеризуется ухудшением функциональной активности печени и требует определения оптимальной тактики ведения.

а

б

— Исход — 6 мес 1 год ---- 1,5 года

Рис. 1. Диаграмма изменений (а) и линейная диаграмма (б) по показателю фибротеста в динамике

При оценке результатов, представленных на линейной диаграмме в динамике по показателю фибротест, установлено, что имеется прямая зависимость величины показателя от массы тела пациента и его возраста (рис. 1, б). При оценке графического изображения результатов фибротеста в зависимости от возраста установлено, что чем старше возраст пациента, тем выше показатели (рис. 2).

При морфологических исследованиях, выполненных на основе биопсии печени во время операций, подтверждено, что исходно жировой гепатоз имелся у всех пациентов (68–100%), у 22,6% — фиброз печени. При оценке гистологической картины (рис. 3) имелись слабо выраженный крупнокапельный стеатоз и диффузно-очаговая инфильтрация ПМЯЛ паренхимы печени, что соответствует показателям по фибротесту 0.28–0.31 (F1 по METAVIR), 0.32–0.48 (F1–F2 по METAVIR). На рис. 4 представлена гистологическая картина умеренно выраженного крупнокапельного стеатоза и очаговой инфильтрации ПМЯЛ паренхимы печени, что соответствует показателям по фибротесту 0.49–0.58 (F2 по METAVIR). На рис. 5 представлен выраженный крупнокапельный стеатоз печени. Такая гистологическая картина соответствует показателям по фибротесту 0.59–0.72 (F3 по METAVIR), 0.73–0.74 (F3–F4 по METAVIR). На рис. 6 представлена картина очагового крупнокапельного стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов. На рис. 7 представлена гистологическая картина тяжелого фиброза печени с формированием порто-портальных септ, что соответствует показателям по фибротесту 0.75–1.00 (F4 по METAVIR).

Обсуждение. Для проведения исследования и получения достоверных результатов

Рис. 2. Графическое изображение фибротеста в зависимости от возраста

был выбран малоинвазивный метод диагностики НАЖБП и фиброза печени в пред- и послеоперационном периоде, который соответствовал представлениям об этиологии и патогенезе развития жирового гепатоза. В патогенезе развития НАЖБП основная роль отводится ИР, при которой у больных с ожирением гиперинсулинемия приводит к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением свободных жирных кислот (СЖК). Повышенный приток СЖК к печени ведет к избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и большей секреции ЛПОНП. В условиях повышенного притока СЖК возрастает роль β -пероксисомного окисления, что сопровождается накоплением активных форм кислорода. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к перекисному окислению липидов и гибели гепатоцитов по механизму апоптоза (схема) [4]. Среди диагностических возможностей оценки состояния печени биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП, позволяющим оценить не только склеротические изменения в паренхиме печени, но и определить клинко-морфологическую форму НАЖБП [5, 17].

Однако выполнение биопсии печени в послеоперационном периоде затруднено в связи с инвазивностью метода и высоким риском развития осложнений особенно у пациентов с ожирением [25]. Считается, что показаниями для выполнения пункционной биопсии печени являются выраженный фиброз (эластометрия: плотность ткани печени $>9,3$ кПа), отсутствие положительной динамики печеночных ферментов при снижении МТ у пациентов с ожирением [25].

Рис. 3. Гистологическая картина слабо выраженного крупнокапельного стеатоза (1) и диффузно-очаговой инфильтрации ПМЯЛ (2) паренхимы печени

Рис. 4. Гистологическая картина умеренно выраженного крупнокапельного стеатоза (1) и очаговой инфильтрации ПМЯЛ (2) паренхимы печени

Рис. 5. Гистологическая картина выраженного крупнокапельного стеатоза печени (1) и диффузной инфильтрации ПМЯЛ (2) паренхимы печени

Рис. 6. Гистологическая картина очагового крупнокапельного стеатоза (1) и баллонной дистрофии гепатоцитов (2)

Рис. 7. Гистологическая картина тяжелого фиброза печени с формированием порто-портальных септ (стрелка)

Таким образом, фибротест является неинвазивным методом, обладает высокой точностью и информативностью, позволяет получить точную количественную и качественную оценку фиброза и некрвоспалительных изменений в печени на всех стадиях независимо от локализации, что исключает возможность ошибки при локальном исследовании материала, полученного методом пункционной биопсии.

Выводы. 1. Бариатрические операции оказывают положительное влияние на НАЖБП.

2. Фибротест является неинвазивным и достоверным методом оценки функционального и морфологического состояния печени, применим для диагностики НАЖБП и может быть рекомендован для оценки динамики изменений печени у бариатрических пациентов.

3. После выполнения бариатрических операций в течение первого года целесообразно назначение гепатопротекторов, что позволяет снизить вероятность развития функциональной недостаточности печени в послеоперационном периоде, нивелировать риск развития цирроза и, в конечном результате, повысить эффективность комплексного лечения НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

- ВОЗ. Информационный бюллетень № 311 от января 2015 г. Источник: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru> [WHO. Newsletter № 311 from January 2015 Source: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru>].
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2014. Т. 24, № 4. С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Jependemioiogicheskie osobennosti

Схема патогенеза НАЖБП по В.Т.Ивашкину [3]

- nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya nabljudeniya DIREGL 01903) // Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. koloproktol. 2014. Vol. 24, № 4. P. 32–38].
- Ивашкин В.Т., Дралкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации). М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. 20 с. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Ju.O. Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni (metodicheskie rekomendacii). M.: ООО «Izdatel'skij dom «M-Vesti», 2009. 20 p.]
 - Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Диагностика и лечение НАЖБП / Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: РОПИП, 2015. 38 с. [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Diagnostika i lechenie NAZhBP / Ed. V.T. Ivashkina. M.: ROPI, 2015. 38 p.]
 - Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // Клини. мед. 2009. Т. 87, № 11. С. 40–44 [Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Ivashkin V.T. i dr. Sfera klinicheskogo primeneniya neinvazivnyh metodov ocenki fibroza pecheni: rezul'taty sobstvennyh issledovanij v mnogoprofil'nom stacionare // Klin. med. 2009. Vol. 87, № 11. P. 40–44].
 - Седов С.М., Фишман М.Б. Лапароскопическая хирургия ожирения. Практическое руководство (Атлас). СПб.: Издательство Седов В.М., Фишман М.Б., 2009, 192 с. [Sedov S.M., Fishman M.B. Laparoskopicheskaja hirurgija ozhireniya. Prakticheskoe rukovodstvo (Atlas). SPb.: Izdatel'stvo Sedov V.M., Fishman M.B., 2009, 192 p.]
 - Akbar D.H., Kwatner A.H. Non-alcoholic fatty liver disease in saudi type 2 diabetic subjects. who attended a medical outpatient clinic: prevalence and general characteristic-observations // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 3351–3352.
 - Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations // Hepatol. Int. 2013. Vol. 7. Suppl. 2. P. 765–770.
 - Bedossa P., Poynard T. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C // Hepatology. 1996. Vol. 24. P. 289–293.
 - Browning J. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. 2004. Vol. 40. P. 1387–1395.
 - Buchwald H., Danette M. Oien. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011 // Obes. Surg. 2013. Vol. 23 (Issue 4). P. 427–436.
 - Champion J.K., Hunt T., DeLisle N. Laparoscopic vertical banded gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass in morbid obesity // Obes. Surg. 1999. Vol. 9. P. 123.
 - Clark J.M. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // Am. J. Gastroenterol. 2003. Vol. 98. P. 960–967.
 - Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. 2001. Vol. 121. P. 91–100.
 - Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Draft Statement // Obes. Surg. 1991. Vol. 1. P. 257–265.
 - Halfon P., Munteanu M., Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis // Gastroenterol. Clin. Biol. 2008. Vol. 32, № 6. P. 22–39.
 - Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2005. № 41. P. 1313–1321.
 - Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. 1981. Vol. 1, № 5. P. 431–435.
 - Martinez S.M., Crespo G., Navasa M., Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis // Hepatology. 2011. Vol. 53, № 1. P. 325–335.
 - Masareone M., Frederico S., Abenavoli L., Persico M. Nonalcoholic fatty liver. Epidemiology and natural history // Rev. Recetn. Clin. Trials. 2014. Vol. 9, № 3. P. 126–133.
 - Mc Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH // Hepatology. 2013. Vol. 58, № 5. P. 1644–1654.
 - Neovius M., Narbro K., Keating C. et al. Health care use during 20 years following bariatric surgery // JAMA. 2012. Vol. 308. P. 1132–1141.

23. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D. et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. №.: CD010542. DOI: 10.1002/14651858. CD010542.pub2.
24. Poynard M. Methodological aspects for the interpretation of liver fibrosis non-invasive biomarkers: a 2008 update // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008. Vol. 32. P. 8–21.
25. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009. Special Conference // *J. Hepatol.* 2010. Vol. 53. P. 372–384.
26. Schauer P.R., Ikramuddin S., Hamad G. et al. Laparoscopic gastric bypass surgery: current technique // *J. Laparoendoscop. Adv. Surg. Techn.* 2003. Vol. 13, № 4. P. 229–239.
27. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non alcoholic fatty liver disease and non alcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 24. P. 274–285.
28. Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // *Hepatology*. 1990. Vol. 12, № 5. P. 1106–1110.
29. WHO. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, 3–5 June, 1997). Geneva: WHO.
30. WHO Global NCD InfoBase, WHO global comparable estimates [online database]. Geneva, WHO. 2005 http://www.who.int/ncd_surveillance_infobase/web/InfoBaseCommon.
31. WHO, Regional Office. Под ред. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein / Проблема ожирения в Европейской регионе ВОЗ и стратегия ее решения. Резюме // Copenhagen, Denmark, 2007. P. 71. <http://www.euro.who.int/pubrequest>.
32. Wiernsperger N. Treatment strategies for fatty liver diseases // *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2014. Vol. 9, № 3. P. 185–194.
33. Williams C.D., Stengel J., Asike M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. P. 124–131.
34. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis (WGO Global Guidelines NAFLD/NASH), June 2012.

Поступила в редакцию 27.09.2016 г.

Сведения об авторах:

Фишман Михаил Борисович (e-mail: michaelfishman@mail.ru), д-р мед. наук проф.; Ван Ян (e-mail: bbh1985@qq.com), аспирант;

Соколова Дарья Александровна (e-mail: dashulya-280591@yandex.ru), ординатор;

Мицинская Александра Игоревна (e-mail: sashaart2012@yandex.ru), студентка;

Мицинский Михаил Александрович (e-mail: mik-mikhail@yandex.ru), студент, кафедра факультетской хирургии,

НИИ хирургии и неотложной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8;

Карев Вадим Евгеньевич (e-mail: vadimkarev@yandex.ru), канд. мед. наук, зав. лаб., Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9