

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ



© А.С. Пушкарёва*, Н.В. Мазурина, К.А. Комшилова, Е.В. Ершова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой заболевание печени с характерным накоплением жировых включений в гепатоцитах и включает спектр поражений печени от стеатоза до цирроза. Ввиду роста заболеваемости ожирением и связанной с ним НАЖБП проводится поиск оптимальных методов лечения.

Авторами проведен анализ опубликованных клинических исследований по влиянию бариатрических операций на морфологические изменения в печени. Поиск литературы проводился по ключевым словам «неалкогольная жировая болезнь печени», «ожирение», «бариатрическая хирургия» в базах Pubmed и eLibrary.ru за период с 1990 по 2022 гг. Рассмотрены как положительные эффекты хирургического лечения ожирения в виде уменьшения степеней стеатоза и стеатогепатита, так и неблагоприятные последствия в виде усугубления цирроза у пациентов после перенесенной операции.

Несмотря на очевидную эффективность бариатрических операций в отношении компонентов метаболического синдрома, связанных с ожирением, до сих пор не существует однозначного мнения об их эффективности в отношении НАЖБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени; ожирение; бариатрическая операция.

INFLUENCE OF SURGICAL TREATMENT OF OBESITY ON THE COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

© Anastasiya S. Pushkareva, Natalya V. Mazurina, Kseniya A. Komshilova, Ekaterina V. Ershova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a liver disease with a characteristic accumulation of fatty inclusions in hepatocytes and includes a spectrum of liver lesions from steatosis to cirrhosis. In view of the increasing incidence of obesity and associated NAFLD, a search is underway for optimal treatments.

The authors analyzed published clinical studies on the effect of bariatric surgery on morphological changes in the liver. The literature was searched for the keywords «non-alcoholic fatty liver disease», «obesity», «bariatric surgery» in Pubmed databases and eLibrary.ru for the period from 1990 to 2022.

Both the positive effects of surgical treatment of obesity in the form of a decrease in steatosis, steatohepatitis of the liver, and adverse effects in the form of aggravation of cirrhosis in patients after surgery are considered.

Despite the obvious effectiveness of bariatric surgery in relation to the components of the metabolic syndrome associated with obesity, there is still no unambiguous opinion about their effectiveness in relation to NAFLD.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease; obesity; bariatric surgery.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения, сопровождающееся накоплением липидов в гепатоцитах и объединяющее различные морфологические изменения ткани печени, такие как стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз [1].

Распространенность НАЖБП по результатам ультразвуковой диагностики в общей популяции составляет 25% [2]. Самой частой формой является стеатоз — от 20 до 35% [3–6], неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) встречается реже — от 1,5 до 6,45% [2].

В 2007 г. с целью анализа распространенности НАЖБП и ее форм в Российской Федерации было проведено

эпидемиологическое исследование DIREG_L_01903. По результатам проведенной работы были обследованы 30 754 пациента проспективно (56% женщин и 44% мужчин), которые обратились к участковому терапевту поликлиники. После лабораторно-инструментального обследования пациентов НАЖБП была выявлена у 27% обследованных, 80,3% из них имели стеатоз, 16,8% — НАСГ и 2,9% — цирроз печени [7].

Развитие НАЖБП у большинства пациентов ассоциировано с наличием таких метаболических факторов риска, как ожирение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия [8, 9]. У больных, страдающих ожирением, НАЖБП встречается чаще, чем в общей популяции, и составляет 37–93%, ввиду чего индекс массы тела считают независимым фактором риска развития жировой инфильтрации печени [10, 11].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

При сравнении распространенности стеатоза и стеатогепатита по данным аутопсии у лиц без ожирения показатели ниже и составляют 15 и 3% соответственно, у пациентов с ожирением 1 и 2 степени — 85%, у пациентов, страдающих морбидным ожирением, — 40% [12]. Не исключено влияние на индекс массы тела и НАЖБП пола, возраста и этнической принадлежности, а также полиморфизма ряда генов [13–16].

Распространенность НАЖБП среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа составляет 50–75% [17–19]. Существуя одновременно, эти заболевания усугубляют течение друг друга, препятствуя достижению целевых показателей гликемии и приводя к осложнениям НАЖБП [20].

В свою очередь, повышенный синтез липопротеидов очень низкой плотности и накопление триглицеридов в печени ассоциированы с высокой концентрацией свободных жирных кислот в печени и приводят к развитию атерогенной дислипидемии [20], при которой распространенность НАЖБП достигает 50% [21, 22].

НАЖБП характеризуется хроническим прогрессирующим течением: в течение 10 лет у 20–40% наблюдается прогрессирование фиброза и развитие цирроза печени [23]. Течение заболевания зависит от стадии НАЖБП: доброкачественное и медленно прогрессирующее — при стеатозе, быстрое прогрессирование при НАСГ — у каждого третьего пациента с НАСГ отмечается его прогрессирование до стадии цирроза [24–26]. Отдельного внимания заслуживает статистика гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе печени, который развивается на фоне стеатогепатита в 3% случаев [27, 28].

Показатели смертности при НАЖБП выше, чем у лиц в общей популяции, прежде всего за счет развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, а также повышения риска сердечно-сосудистых осложнений [29, 30], в развитие которых НАЖБП вносит свой вклад независимо от многочисленных факторов риска их возникновения [31].

ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП

Массовая урбанизация и изменившийся образ жизни привели к высокой распространенности метаболического синдрома и непосредственно связанной с ним НАЖБП, в связи с чем появилась необходимость поиска персонализированного лечения и профилактики данного состояния.

Основной точкой приложения при лечении НАЖБП является ожирение. Снижение массы тела как минимум на 5–10% от исходной приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей и снижению рисков развития ассоциированных с ожирением заболеваний [32, 33].

Основными направлениями при снижении массы тела согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской Ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) являются: модификация образа жизни в виде снижения калорийности рациона с дефицитом в 500–600 ккал, ограничение жиров в рационе до 25–30% от суточной калорийности, расширение физической активности [34, 35].

Особое внимание уделяется увеличению физической активности. Согласно результатам исследования Nourmand J.A. и соавт., на фоне ежедневных аэробных фи-

зических нагрузок происходит снижение инсулинорезистентности даже при отсутствии снижения массы тела [36].

В процессе лечения постепенное снижение массы тела (на 0,5–1,0 кг в неделю) благоприятно сказывается на динамике биохимических показателей крови и гистологической картине печени [37]. В случае отсутствия эффекта от немедикаментозных способов предполагается применение лекарственных препаратов. Однако в настоящее время на фармакологическом рынке нет лекарственных препаратов, зарегистрированных непосредственно для лечения НАЖБП, ввиду отсутствия доказательной базы для их использования. Тем не менее с точки зрения патогенетического лечения рассматривают: бигуаниды, тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, эссенциальные фосфолипиды, а также гиполипидемическую терапию [20].

Наряду с консервативными методами лечения особое место занимает бариатрическая хирургия. По данным Лызловой С.М. с соавторами, оперативное вмешательство позволяет достичь и удержать сниженную массу тела в долгосрочной перспективе, что приводит к улучшению качества и продолжительности жизни пациентов [38].

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В мире существуют различные варианты бариатрических операций, которые можно разделить на рестриктивные и комбинированные, сочетающие в себе и рестриктивный и шунтирующий (мальабсорбтивный) компонент [39].

К рестриктивным операциям относят продольную резекцию желудка, в ходе которой проводят формирование из желудка узкой трубки по малой кривизне после удаления его фундального отдела [39].

Гастропликация — еще один вид рестриктивной бариатрической операции, направленный на создание «желудочной трубки» небольшого диаметра за счет наложения нескольких рядов швов по большой кривизне желудка. Данный метод является обратимым хирургическим вмешательством и перспективным вариантом гастропластики [39].

К наиболее распространенным в мире бариатрическим операциям, наряду с продольной резекцией желудка, относится гастрешунтирование, в ходе которого кроме резекции желудка из пассажа пищи выключается большая часть желудка, двенадцатиперстная и начальный отдел тонкой кишки. В то время как при билиопанкреатическом шунтировании, комбинированной операции с преимущественно мальабсорбтивным механизмом действия, исключается из пищеварения двенадцатиперстная, тощая и большая часть подвздошной кишки, что приводит к мальабсорбции и выраженному дефициту нутриентов [38–40].

Бариатрическая хирургия изначально была направлена на снижение массы тела путем создания условий для уменьшения поступления и усвоения пищи [39]. Потенциальный эффект применения бариатрической хирургии для лечения НАЖБП исследуется еще с 1990 г. В XX в. Ranlov I., Hardt E. сообщили об улучшении клинической картины, лабораторных функциональных проб,

а также морфологического состояния печени в виде уменьшения стеатоза по данным биопсии печени у пациентов после проведенной вертикальной гастропластики и желудочного шунтирования с 73% до 40% [41].

Помимо влияния на анатомию желудочно-кишечного тракта и, вследствие этого — на изменение всасывания пищи, хирургическое лечение ожирения приводит к уменьшению инсулинорезистентности, увеличению секреции глюкагоноподобного пептида-1, восстановлению циркадного ритма секреции лептина, изменению секреции грелина, холецистокинина, пептида YY и адипоцитокінов [42–44]. В опытах на животных моделях отечественные авторы (Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Берко О.М. и др.) продемонстрировали влияние бариатрических операций (гастрошунтирования, продольной резекции желудка и илеотранспозиции) на морфогенез в печени — гранулярность гепатоцитов была максимально выражена в группе крыс с сахарным диабетом по сравнению с контрольной группой (крысы без диабета) и крысами после бариатрических вмешательств [45].

Влияние бариатрических операций на морфологические изменения в печени описали D. Froylich и соавт. в 2015 г. Гистологические параметры (по данным пункционной биопсии печени) оценивали до операции и после достижения значительной потери массы тела, в среднем — через 1,5 года. После гастрошунтирования (14 пациентов) процент потери избыточной массы тела составил $32\pm 11,8\%$, после продольной резекции желудка (9 пациентов) — $25\pm 6,8\%$. Авторы продемонстрировали регресс НАЖБП и НАСГ у прооперированных пациентов в виде уменьшения выраженности стеатоза и активности НАСГ по шкале оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS), у 80% наблюдалось существенное улучшение функции печени (снижение уровня АЛТ), при этом ни у одного из пациентов не наблюдалось ухудшения морфологических изменений печени по данным NAS. Учитывая малочисленность обеих групп, авторы считают необходимым проведение рандомизированных исследований для сравнительной характеристики обеих хирургических техник [46].

Используя мультифакториальный анализ, N.E. Aguilar-Olivos и соавт. делают вывод, что из всех бариатрических процедур ГШ способствует наиболее значимым клиническим (снижению массы тела, улучшению углеводного, липидного обмена, артериальной гипертензии, снижению печеночных трансаминаз) и гистологическим улучшениям со стороны печени, что наиболее вероятно связано с существенной и стабильной на протяжении 5 лет потерей массы тела. Из 23 статей по ГШ, включенных в обзор, в 11 обсуждались вопросы ее влияния на стеатоз печени: регрессия отмечена более чем у 75% пациентов; в 14 других продемонстрированы существенные улучшения гистологических маркеров НАСГ; в 18 статьях обсуждалось влияние ГШ на фиброз, из них в 16 речь идет об уменьшении степени фиброза, в 1 — не наблюдали изменений степени фиброза, в 1 — сообщается об ухудшении фиброза [47].

Похожие результаты приводит в своей работе А.А. Taitano и соавт. в 2015 г.: до хирургического лечения ожирения из 160 пациентов при первичной биопсии печени стеатоз был выявлен в 77% случаев, стеатогепатит и фиброз 2–3 степени — в 27%, цирроз — у одного пациента (0,6%). При повторной биопсии печени через 31 ± 26 мес.

после бариатрической операции было отмечено уменьшение стеатоза у 75% больных, стеатогепатита — у 90%, фиброза любой степени — у 53% [48]. Авторы предлагают рассматривать бариатрическую хирургию как метод лечения НАЖБП у пациентов с тяжелым ожирением.

T. Aldoheyan и соавт. в 2017 г. предоставили результаты 3-месячного наблюдения за пациентами после продольной резекции желудка, биопсии были проведены исходно (во время операции) и через 3 мес после нее. В исследование было включено 27 пациентов (9 мужчин и 18 женщин), средний возраст которых составил 35 ± 8 лет. На фоне снижения индекса массы тела с $44,6\pm 7,8$ до $34,2\pm 6,3$ кг/м² через 3 мес после операции ($p<0,001$) при гистологическом исследовании отмечено уменьшение стеатоза (средний балл 2) у 12 из 18 пациентов ($p=0,025$), фиброза (средний балл 1) в соответствии со шкалой оценки фиброза при НАЖБП — у 17 пациентов ($p=0,012$) и активности НАЖБП: по шкале NAS снижение с 4 (3–5) до 2 (1–3) баллов ($p=0,004$) [49].

P. Major и соавт. в 2017 г. оценивали влияние бариатрической хирургии (в объеме продольной резекции желудка или гастрошунтирования) на состояние печени и углеводный обмен у 20 пациентов с морбидным ожирением. Формы неалкогольной жировой болезни печени не верифицировались, однако все пациенты по данным ультразвукового исследования в соответствии с ультразвуковой шкалой Sheriff-Saadeh достигли значительного улучшения, а уровни АЛТ и АСТ статистически значительно снизились (до 27,7 ЕД/л и 54,4 ЕД/л соответственно). Средний ИМТ через год после проведения операции составил 36,42 кг/м² (до операции средний ИМТ 49,16 кг/м²). Из 20 пациентов с нарушением углеводного обмена исходно у 16 пациентов (80%) удалось добиться нормализации углеводного обмена. По заключению авторов, бариатрические операции помимо существенной потери массы тела способствуют регрессу НАЖБП и улучшению функционального состояния печени [50].

F. Nickel и соавт. в 2017 г. представили результаты динамического наблюдения в течение 1 года за 100 пациентами после наиболее распространенных бариатрических вмешательств: продольной резекции желудка (59 пациентов) и гастрошунтирования (41 пациент). После проведенного хирургического лечения у пациентов снизились показатели ЛПВП через 1 мес после операции, а затем значительно увеличились через 12 мес после операции. Показатели триглицеридов, АСТ, АЛТ и ГГТ существенно не изменились через 1 мес, но значительно уменьшились через 12 мес после операции. Абсолютные значения соотношения АСТ/АЛТ (коэффициент Де Ритиса), балльная оценка фиброза НАЖБП (по данным эластографии), индекс APRI (отношение уровней АСТ и тромбоцитов) и баллы по шкале BARD (учитывает коэффициент Де Ритиса, сахарный диабет и ИМТ) значительно улучшились после 12 мес, причем индекс APRI значительно улучшился уже через 1 мес. Обращает на себя внимание, что у 48% пациентов перед операцией была стадия фиброза печени F3 или F4, после бариатрической операции этот процент уменьшился до 16,5% через 12 мес. Средняя стадия фиброза уменьшилась от F3 до F1 [51].

F.D.M. Chaim и соавт. в 2020 г. представили данные исследования, в котором проводилась оценка морфологического состояния печени путем ее биопсии

у 895 пациентов с ожирением до и после бариатрического лечения, а именно шунтирования желудка по Ру. Биопсия проводилась дважды: первый раз — во время бариатрической операции, второй раз — через 21 ± 22 мес. Во всей оцениваемой группе первоначально 479 (53,52%) человек имели нормальные гистологические данные, 143 (15,98%)

имели стеатоз печени; 270 (30,16%) имели изменения, характерные для НАСГ, а у 3 (0,34%) пациентов был цирроз печени (рис. 1). На втором этапе исследования авторы сравнили данные 30 пациентов до и после шунтирования желудка. По данным биопсии печени до операции у 50% пациентов диагностировали НАЖБП, 33,33% НАСГ

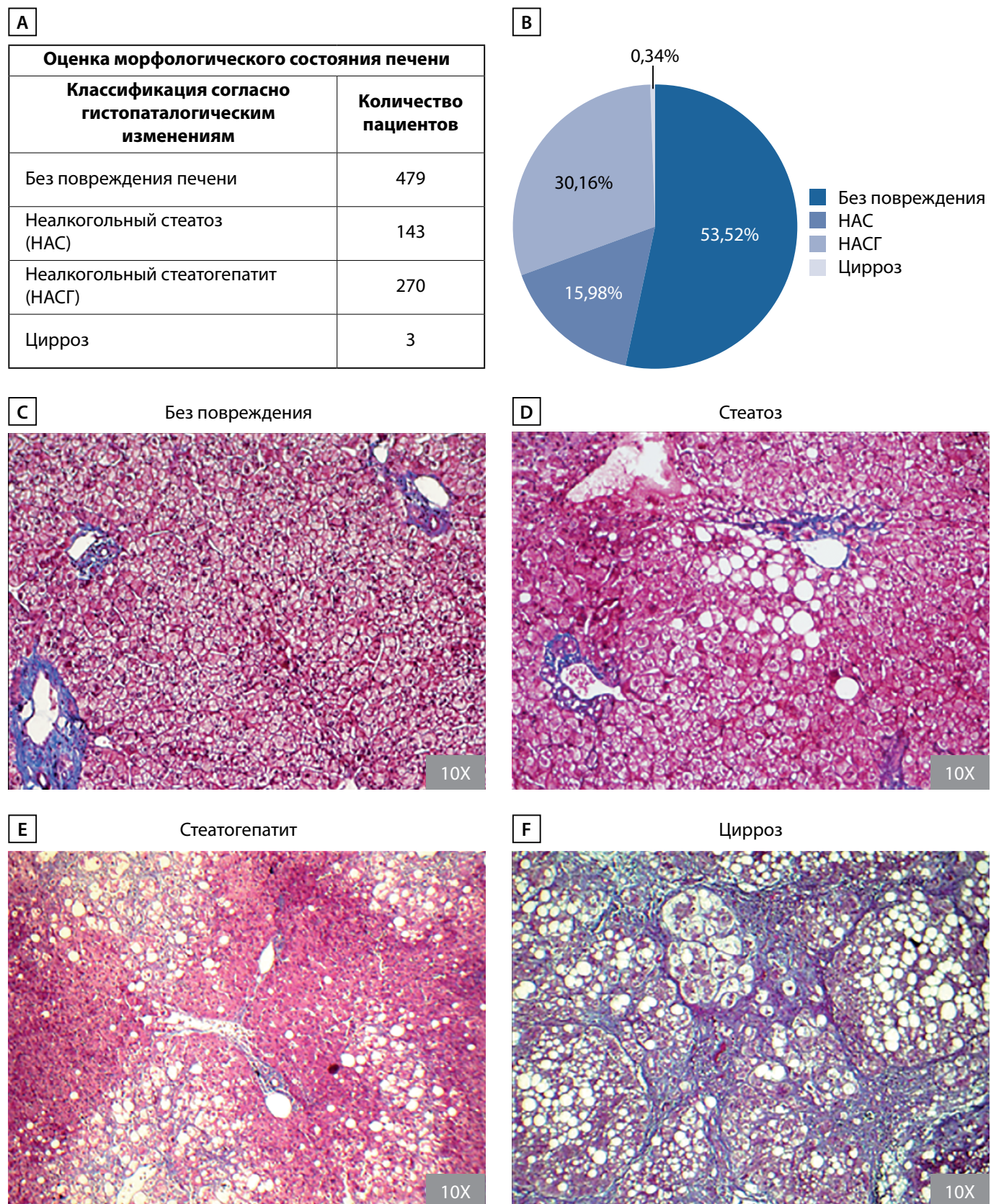


Рисунок 1. Оценка морфологического состояния печени (адаптировано из Chaim, F.D.M. и соавт., 2020 [52]).

Figure 1. Histologic appearance of the liver (adapted from Chaim, F.D.M. and coauthors, 2020) [52]).

и 16,67% стеатоз печени. После хирургического лечения только 16,67% пациентов имели НАЖБП, из них 10% НАСГ и 6,67% стеатоз печени. В биоптатах печени после бариатрической операции помимо уменьшения стеатоза печени и баллонной дистрофии гепатоцитов было отмечено значительное уменьшение отложения коллагеновых волокон, что подтверждало регресс НАЖБП у большинства пациентов с ожирением после бариатрической операции. В качестве дополнительного метода оценки состояния печени после проведенного лечения использовался метод иммуногистохимии с определением альфа-актина гладких мышц, α -SMA и специфического маркера клеточной поверхности для макрофагов на клетках Купфера EMR1. α -SMA экспрессируется звездчатыми клетками печени, отражает их активацию в миофибробластоподобных клетках и имеет прямое отношение к фиброгенезу печени. В данном исследовании были выявлены ранние стадии фиброза печени у пациентов с ожирением на момент бариатрической операции и после нее, положительное окрашивание на α -SMA отмечалось в обеих временных точках, но в послеоперационном периоде интенсивность окрашивания была меньшей, по сравнению с интенсивностью окрашивания до операции. Аналогичным образом окрашивание на маркер клеток Купфера (EMR1) показало положительную реакцию в обеих группах, но было ниже в послеоперационном периоде, чем до операции. Клетки Купфера играют центральную роль в прогрессировании стеатоза до НАСГ и фиброза печени. Таким образом, иммуногистохимический анализ позволил подтвердить гистологическую регрессию НАЖБП, которая имела место в большинстве случаев (рис. 1) [52].

МЕТААНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ДО И ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

В 2008 г. R. Mumtazi и соавт. провели метаанализ результатов исследований с морфологическим контролем состояния ткани печени до и после бариатрических операций. Было рассмотрено 131 исследование, из которых 15 были отобраны для анализа (766 парных биопсий печени). Наиболее распространенная бариатрическая операция — гастрощунтирование по Ру. Промежуток времени между биопсиями составлял от 2 до 111 мес. Средний возраст пациентов на момент бариатрической операции был в диапазоне от 35,6 до 49 лет, средний ИМТ до гастрощунтирования — от 43,9 до 56 кг/м², а средний ИМТ после операции — от 28,6 до 39 кг/м². Последующие биопсии печени для оценки гистологических изменений НАЖБП после снижения массы тела проводились в 9 из 15 исследований. В соответствии с классификацией Brunt стеатоз первоначально присутствовал в 637 из 766 образцов ткани печени (83,15%), после бариатрической операции доля пациентов с улучшением или разрешением стеатоза печени в совокупности составила 91,6%. НАСГ был исходно диагностирован у 299 из 555 пациентов (53,87%), доля пациентов с улучшением гистологической картины НАСГ составила 81,3%, при этом полное разрешение гистопатологических изменений при повторной биопсии было зафиксировано в 69,5% случаев. Только 5 исследований с повторной пункционной биопсией (всего 121 парная биопсия) были включены в анализ по оценке динамики степени фиброза

печени. Фиброз той или иной степени выраженности был отмечен в 300 из 460 случаев (65,21%) биопсии. Исследования с клиновидной биопсией были исключены из анализа. Уменьшение степени фиброза после бариатрических операций наблюдалось в 65,5% случаев [53].

ВЛИЯНИЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА СТЕПЕНЬ ФИБРОЗА ПРИ НАЖБП

Имеются данные о том, что после бариатрических операций патологические нарушения структуры печени могут претерпевать не только положительные, но неблагоприятные изменения.

По данным проведенного исследования Silverman Е.М. в 1995 г. из 106 повторных биопсий, выполненных в срок от 2 до 61 мес после гастрощунтирования, у 65 пациентов было отмечено снижение степени выраженности стеатоза печени, у 18 пациентов без стеатоза до операции и у 5 пациентов с минимальным стеатозом не было изменений после проведения гастрощунтирования, у трех пациентов после операции было отмечено увеличение выраженности стеатоза и у одного пациента — увеличение фиброза [54].

J.G. Kral и соавт. в 2004 г. оценили влияние билиопанкреатического шунтирования на состояние печени у пациентов с ожирением. Проводили анализ изменений по данным биопсии печени у 104 пациентов до и спустя 41±25 мес после бариатрической операции. Было зафиксировано изменение степени фиброза печени после билиопанкреатического шунтирования: у 34 пациентов не было отмечено динамики, фиброз уменьшился у 28 пациентов и усугубился у 42 пациентов. В этой же статье приведены данные о развитии цирроза после операции в 3 случаях из 104 пациентов [55].

В исследовании A. Csendes и соавт. 2006 г. из 557 пациентов после гастрощунтирования 16 были повторно оперированы по поводу послеоперационных вентральных грыж, что сопровождалось выполнением биопсии печени. При гистологическом исследовании после повторной биопсии было отмечено ухудшение в одном случае (6,7%) — при изначально умеренном стеатозе отмечалось развитие перипортального фиброза; у одного пациента с исходным циррозом сохранились явления цирроза [56].

В 2009 г. P. Mathurin и соавт. опубликовали результаты наблюдения за 381 пациентом в период с 1994 по 2005 г. Были проанализированы данные биопсии печени через 1 год и через 5 лет после бариатрической операции (гастрощунтирование, билиопанкреатическое шунтирование, бандажирование желудка). Фиброз печени оценивали полуколичественно по 5-балльной шкале: F0 — фиброз отсутствует; F1 — фиброз портальных трактов без септ; F2 — портальный фиброз с редкими септами; F3 — множественные порто-портальные и порто-центральные септы без цирроза; и F4, сформированный цирроз с ложными дольками. Усугубление фиброза наблюдалось в течение 1-го года, через пять лет после операции степень фиброза значительно увеличивалась, но у 95,7% пациентов сохранилась степень фиброза, соответствующая оценке F1, более чем в 90% случаев произошло изменение со степени F0 до F1. Эти данные позволяют предположить, что потеря веса, вызванная бариатрической хирургией, может быть связана с ухудшением фиброза. Однако, поскольку

пациенты с прогрессированием фиброза через 5 лет имели более высокие ИМТ и активность НАЖБП по NAS с более выраженной инсулинорезистентностью, усугубление фиброза могло быть связано с более тяжелым естественным течением НАЖБП и меньшей эффективностью бариатрической операции, а не с влиянием самого хирургического вмешательства. При этом различий между видами оперативных вмешательств по степени влияния на состояние печени обнаружено не было [57].

В 2010 г. N.C. Chavez-Tapia и соавт. опубликовали мета-анализ рандомизированных клинических исследований по влиянию бариатрических операций на НАСГ. Число наблюдений в каждом из исследований варьировало от 7 до 381 человека, период наблюдения за ними — от 1 до 5 лет. В 11 исследованиях отмечается улучшение функционального состояния печени по биохимическим показателям крови. Что касается результатов гистологических исследований, то в 18 работах сообщается о значительной регрессии стеатоза, в 11 — об улучшении гистологических маркеров воспаления, в 8 работах — об ухудшении гистологических показателей у небольшого числа пациентов, в том числе усиление фиброза печени [58].

Описанные в литературе случаи, когда у бариатрических пациентов после операции ухудшалось состояние печени, в т.ч. по данным гистологического исследования, требуют дальнейшего изучения с целью обоснования показаний к бариатрическим операциям и выявления молекулярных и метаболических механизмов, участвующих в этом процессе. Патогенетические механизмы, отвечающие за ухудшение морфологической картины при НАЖБП после бариатрических операций, в частности за прогрессирование фиброза, еще предстоит определить, вероятно, это может быть связано с быстрой потерей массы тела, наличием белковой недостаточности, отсутствием гепатотрофных факторов и эффектом высоких уровней мобилизованных циркулирующих свободных жирных кислот после операции, а также изменениями в кишечной микрофлоре и синдромом интенсивного бактериального роста [52].

ВЫВОДЫ

В связи с отмечающимся неуклонным ростом распространенности среди населения ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа проблема диагностики и лечения НАЖБП будет приобретать еще большую актуальность. Несмотря на совершенствование лабораторной диагностики и инструментальных визуализирующих методов исследования, пункционная биопсия остается «золотым стандартом» определения состояния печени. Патогенетически обоснованным методом лечения НАЖБП является снижение массы тела. В настоящее время не существует однозначного мнения о влиянии бариатрических операций на течение НАЖБП, несмотря на их очевидную эффективность в отношении ряда компонентов метаболического синдрома. В связи с этим поиск оптимальных неинвазивных маркеров морфологического состояния печени после перенесенных бариатрических вмешательств остается перспективным направлением и диктует необходимость в проведении дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Пушкарева А.С. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование статьи; Мазурина Н.В. — редактирование основного текста статьи, внесение правок; Комшилова К.А., Ершова Е.В. — финальное редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2021. — Т. 1. — №1. — С. 4-52. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
3. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis*. 2007;11(1):1-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.02.009>
4. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29(1):113-119. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x>
5. Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-1934. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1005661516165>
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. 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. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.25762>
7. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого много центрального проспективного исследования DIREGL 019030) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2014. — Т.24. — №4. — С.32-38. [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective study DIREGL 019030). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32-38. (In Russ.)].
8. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes, Obes Metab*. 2015;17(11):1021-1032. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12502>
9. VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Hepatol Reports*. 2016;15(2):75-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s11901-016-0295-9>
10. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: Current and potential future treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(2):75-85. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00164>

11. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137-141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.06.015>
12. Festi D, Colecchia A, Sacco T, et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004;5(1):27-42. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2004.00126.x>
13. Petersen KF, Dufour S, Feng J, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(48):18273-18277. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0608537103>
14. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1082-1089. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907295>
15. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Dig Liver Dis*. 2009;41(9):615-625. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.01.004>
16. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40(12):1461-1465. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.257>
17. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 335-342. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):335-343. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9372>
18. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 2009;57:205-210.
19. Fan N, Zhang L, Xia Z, et al. Sex-specific association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1-6. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3805372>
20. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 313-319. [Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):313-319. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12758>
21. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2016. — Т. 12. — №4. — С. 424-429. [Drapkina OM, Korneeva ON. Continuum of non-alcoholic fatty liver disease: from hepatic steatosis to cardiovascular risk. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016;12(4):424-429. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>
22. Wu K-T, Kuo P-L, Su S-B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol*. 2016;10(2):420-425.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.026>
23. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: A longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*. 2004;40(4):820-826. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20410>
24. Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2005;33(2):72-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2005.09.007>
25. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-121. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>
26. Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, et al. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. *Liver Int*. 2007;28(4):519-524. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01614.x>
27. Ascha MS, Hanounah IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972-1978. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23527>
28. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44(S19):89-95. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2262-x>
29. Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(1):50-55. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-009-0008-4>
30. Stefan N, Kantartzis K, Häring H-U. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev*. 2008;29(7):939-960. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0009>
31. Широкова Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т. 19 — (8.2. Гастроэнтерология) — С. 74-76. [Shirokova EN. Non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia and cardiovascular risks. *Consilium Medicum*. 2017;19(8.2. Gastroenterology):74-76. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.8.2.74-76
32. Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*. 2011;53(5):1504-1514. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24242>
33. Asrih M, Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: The good and the bad. *Clin Nutr*. 2014;33(2):186-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.11.003>
34. Asrih M, Jornayvaz FR. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
35. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
36. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 2004;96(1):101-106. doi: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00707.2003>
37. Kopp C, Kopp H-P, Steiner S, et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2003;11(8):950-956. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2003.131>
38. Лызлова С.М., Фишман М.Б., Райхельсон К.Л. Потенциальное влияние бариатрических операций на течение неалкогольной болезни печени у пациентов с морбидным ожирением // *Евразийский союз ученых. Медицинские науки*. — 2015. — Т. 3. — №12. — С. 91-93. [Lyzlova SM, Fishman MB, Rajhel'son KL. Potencial'noe vlijanie bariatricheskikh operacij na techenie nealkogol'noj bolezni pecheni u pacientov s morbidnym ozhireniem. *Evrasijskij sojuz uchenyh. Medicinskie nauki*. 2015;3(12):91-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335>
39. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
40. Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Неймарк А.Е., и др. Механизмы влияния бариатрических операций на течение неалкогольной жировой болезни печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2017. — Т. 146. — №10. — С. 61-73. [Kornjushin OV, Toropova JaG, Nejmark AE, et al. Mehanizmy vlijaniya bariatricheskikh operacij na techenie nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;146(10):61-73. (In Russ.)].
41. Ramløv I, Hardt F. Regression of liver steatosis following gastroplasty or gastric bypass for morbid obesity. *Digestion*. 1990;47(4):208-214. doi: <https://doi.org/10.1159/000200499>
42. Craig CM, Liu L-F, Deacon CF, et al. Critical role for GLP-1 in symptomatic post-bariatric hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2017;60(3):531-540. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4179-x>
43. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity, and after RYGB. *Physiol Rev*. 2017;97(1):411-463. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2014>
44. Costa Justus JF, Ligocki Campos AC, Figueroa ALC, et al. Early effect of bariatric surgery on the circadian rhythms of adipokines in morbidly obese women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(1):16-22. doi: <https://doi.org/10.1089/met.2015.0051>

45. Корнюшин О.В., Торопова Я.Г., Берко О.М., и др. Морфологические изменения печени у крыс с моделью стеатоза печени и декомпенсированного диабета 2 типа после выполнения различных типов бариатрических операций // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — Т. 168. — №8. — С. 72–76. [Kornyushin OV, Toropova YG, Berko OM, et al. Morphological changes in the liver in rats for liver diseases and decompensated type 2 diabetes after performing various types of bariatric operations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(8):72-76. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-72-76>
46. Froylich D, Corcelles R, Daigle C, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(1):127-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.04.004>
47. Aguilar-Olivos NE, Almeda-Valdes P, Aguilar-Salinas CA, et al. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2016;65(8):1196-1207. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.004>
48. Taitano AA, Markow M, Finan JE, et al. Bariatric surgery improves histological features of nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(3):429-437. doi: <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2678-y>
49. Aldoheyman T, Hassanain M, Al-Mulhim A, et al. The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. *Surg Endosc*. 2017;31(3):1142-1147. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5082-8>
50. Major P, Pędziwiatr M, Rubinkiewicz M, et al. Impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease. *Pol Przegl Chir*. 2017;89(2):1-4 doi: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0009.6003>
51. Nickel F, Tapking C, Benner L, et al. Bariatric surgery as an efficient treatment for non-alcoholic fatty liver disease in a prospective study with 1-year follow-up. *Obes Surg*. 2018;28(5):1342-1350. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-3012-z>
52. Chaim FDM, Pascoal LB, Chaim FHM, et al. Histological grading evaluation of non-alcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a retrospective and longitudinal observational cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):8496. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65556-2>
53. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1396-1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.012>
54. Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastric bypass. *Am J Clin Pathol*. 1995;104(1):23-31. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/104.1.23>
55. Kral JG, Thung SN, Biron S, et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004;135(1):48-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2003.10.003>
56. Csendes A, Smok G, Burgos AM. Histological findings in the liver before and after gastric bypass. *Obes Surg*. 2006;16(5):607-611. doi: <https://doi.org/10.1381/096089206776944904>
57. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532-540. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.052>
58. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6(12):1396-1402. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007340.pub2>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Пушкарева Анастасия Станиславовна [Anastasiya S. Pushkareva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-5019>; eLibrary SPIN: 1996-5308; e-mail: npushkareva96@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, к.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; Researcher ID: S-2312-2016; eLibrary SPIN: 9067-3062;
e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Комшилова Ксения Андреевна, к.м.н. [Kseniya A. Komshilova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6624-2374>;
eLibrary SPIN: 2880-9644; e-mail: kom-ksusha@rambler.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / *Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Пушкарева А.С., Мазурина Н.В., Комшилова К.А., Ершова Е.В. Влияние хирургического лечения ожирения на течение неалкогольной жировой болезни печени // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 237-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12978>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pushkareva AS, Mazurina NV, Komshilova KA, Ershova EV. Influence of surgical treatment of obesity on the course of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):237-244. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12978>