

Влияние лапароскопической продольной резекции желудка на течение неалкогольной жировой болезни печени

© А.И. МИЦИНСКАЯ^{1,3}, В.А. КАЩЕНКО^{1,3}, М.Б. ФИШМАН², А.Ю. СОКОЛОВ^{2,4}, В.С. САМОЙЛОВ⁵, М.А. МИЦИНСКИЙ³, С.А. ВАРЗИН¹, А.В. ЛОДЫГИН^{1,3}, А.Д. АХМЕТОВ^{1,3}

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., д. 7-9, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

³Клиническая больница 122 имени Л.Г. Соколова, пр. Культуры, д. 4, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация

⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, наб. Макарова, д.6, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

⁵Воронежский областной онкологический диспансер, ул. Вайцеховского, д. 4, Воронеж, 394036, Российская Федерация

Обоснование. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний при ожирении, при этом нет единого мнения о характере влияния бариатрических вмешательств на течение НАЖБП, что определяет актуальность данной работы.

Цель. Оценка действия лапароскопической продольной резекции желудка (ЛПРЖ) на НАЖБП и определение критериев, влияющих на динамику НАЖБП после данного бариатрического вмешательства.

Методы. В исследование включено 64 пациента, которым в период с 2014 по 2017 годы была выполнена ЛПРЖ. Всем пациентам осуществлялась интраоперационная биопсия печени, спектр лабораторно-инструментальных исследований, расчет FibroTest в динамике. Оценена частота развития осложнений в послеоперационном периоде. В течение 2 лет прослежено 58 (90,6%) пациентов.

Результаты. Исходно признаки фиброза по шкале METAVIR имели 29 (45,3%), неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) - 19 (29,7%) участников. У 14 (21,9%) пациентов отмечалось повышение трансаминаз, 47 (73,4%) участников имели повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), 12 (18,8%) - общего билирубина, 21 (32,8%) - щелочной фосфатазы (ЩФ). У 54 (84,4%) субъектов регистрировалось повышение триглицеридов (ТГ) и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Увеличение размеров печени по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) имели 46 (71,9%) пациентов, диффузную неоднородность - 61 (95,3%), гиперэхогенность выявлена у 60 (93,8%) участников. У 1 (1,6%) пациента обнаружены признаки цирроза печени.

В послеоперационном периоде отмечалось значимое снижение избыточной массы тела, при этом % EBMIL (Excess Body Mass Index Loss, процент потери избыточной массы тела) через 1 год составил 68,30 [58,67-78,77]. Нормализация трансаминаз наблюдалась в 79,7%, показателей холестаза - в 76,5%, значений FibroTest - в 42,2% случаев. Через 6 месяцев регистрировалось ухудшение клинических и биохимических характеристик неалкогольной жировой болезни печени, которое было транзиторным и регрессировало к 1 году после операции. Эффект вмешательства на признаки неалкогольной жировой болезни печени сохранялся в течение 2 лет после операции. Летальных исходов не было. ЛПРЖ продемонстрировала большую эффективность в отношении НАЖБП у пациентов до 45 лет в сравнении с субъектами старше 45 лет и при исходной стадии фиброза F0-F2 по METAVIR, в сравнении с участниками с F3-F4 по METAVIR. Также пациенты с индексом массы тела (ИМТ) более 40 кг/м² достигали более высоких значений FibroTest через 6 месяцев в сравнении с субъектами с ИМТ до 40 кг/м² и в меньшем числе случаев - нормализации FibroTest к 1 году после операции соответственно.

Заключение. Отмечена эффективность лапароскопической продольной резекции желудка у пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени, при этом выявлено транзиторное усугубление течения заболевания через 6 месяцев после операции.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; ожирение; метаболический синдром; бариатрическая хирургия; ЛПРЖ; FibroTest; оперативное вмешательство; лечение НАЖБП

Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on the Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

© A.I. MITSINSKAYA^{1,3}, V.A. KASCHENKO^{1,3}, M.B. FISHMAN², A.Y. SOKOLOV^{2,4}, V.S. SAMOYLOV⁵, M.A. MITSINSKIY³, S.A. VARZIN¹, A.V. LODYGIN^{1,3}, A.D. AKHMETOV^{1,3}

¹Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

³L.G. Sokolov Memorial Hospital №122, Saint- Petersburg, Russian Federation

⁴Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵Voronezh Regional Oncology Center, Voronezh, Russian Federation

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common pathologies in obesity, at the same time the impact of bariatric operations on the course of NAFLD remains unresolved and debatable, the issue determining the relevance of this work.

The aim of the study was to assess the effect of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) on the course of NAFLD and determine the criteria that affect the dynamics of NAFLD after a performed bariatric intervention.

Materials and methods. The study included clinical outcomes of 64 patients who underwent LSG between 2014 and 2017. Intraoperative liver biopsy, laboratory and instrumental investigations, the calculation of FibroTest in dynamics were performed to all patients. The frequency of postoperative complications was assessed. Follow up examinations including 58 (90.6%) patients were carried out during 2 years.

Results. Initially, 29 (45,3%) patients manifested signs of fibrosis according to METAVIR, and 19 (29,7%) patients manifested signs of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Elevated transaminases were registered in 14 (21,9%) patients, elevated levels of gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) were registered in 47 (73,4%) patients, increased total bilirubin were registered in 12 (18,8%) patients, increased alkaline phosphatase (ALP) were registered in 21 (32,8%) patients. There was an increased level of trygliceride (TG) and decreased level of high density lipoproteins (HDL) in 54 (84,4%) patients. Ultrasound investigation of the liver revealed an increased liver size in 46 (71,9%) patients, diffuse heterogeneity of the liver in 61 (95,3%), hyperechogenicity in 60 (93,8%) patients. Manifestations of liver cirrhosis were registered in 1 (1,6%) patient.

There was a significant decrease in the excess body weight in the postoperative period, and hereat, the % EBML (Excess Body Mass Index Loss, percentage of overweight loss) in 1 year after laparoscopic sleeve gastrectomy achieved satisfactory values and amounted to 68,30 [58,67-78,77] %. ALT, AST findings were normal in 79,7% of operated patients, cholestasis parameters - in 76,5% of operated patients, FibroTest findings - in 42,2% of cases. In 6 months after surgery there was a deterioration of the clinical and biochemical properties of non-alcoholic fatty liver disease, which was transient and regressed in one year after surgery. The mortality rate during the entire follow-up period was 0%. The effect of the surgery on the signs of non-alcoholic fatty liver disease persisted for 2 years after surgery.

Laparoscopic sleeve gastrectomy demonstrated high effectiveness in patients under 45 years old compared to the patients over 45 years old, and in patients with initial stages of fibrosis F0-F2 by METAVIR compared to patients with stages F3-F4 by METAVIR. In addition, patients with BMI higher than 40 kg/m² achieved higher FibroTest findings after 6 months compared to subjects with BMI lower than 40 kg/m², and in fewer cases FibroTest findings normalized in 1 year after surgery, respectively.

Conclusions. Therefore, it was noted the efficacy of laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease; at the same time, it was revealed a transient worsening of the course of the disease in 6 months after surgery.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; obesity; metabolic syndrome; bariatric surgery; surgical intervention; laparoscopic sleeve gastrectomy; FibroTest; treatment of NAFLD

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой мультифакториальное заболевание, которое включает такие морфологические изменения печени, как стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз [1,2]. Основным фактором развития НАЖБП является ожирение, встречаемость которого за последние 30 лет увеличилась почти на 30–50% [3]. Пропорционально этому растет и частота НАЖБП. При ожирении данное заболевание обнаруживается у 76,3% пациентов [4]. Социальная значимость НАЖБП заключается в существенном увеличении риска развития сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Также она может прогрессировать вплоть до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5].

По данным последних лет, совокупные ежегодные расходы на лечение этой патологии в США и европейских странах составляют без малого 140 млрд. \$ США [3].

Консервативные методы лечения НАЖБП включают в себя соблюдение определенного режима питания и физических нагрузок, а также лекарственную те-

рапию, направленную, в первую очередь, на снижение избыточной массы тела [6]. Высокая распространенность и социальная значимость, а также недостаточная эффективность терапевтического подхода обуславливают необходимость поиска альтернативных методов лечения НАЖБП при ожирении, к которым относится бариатрическая хирургия. При этом вопрос влияния бариатрических операций на течение НАЖБП в настоящее время изучен недостаточно, что определило актуальность проведенного исследования.

Цель

Оценка влияния лапароскопической продольной резекции желудка (ЛПРЖ) на течение НАЖБП и определение критериев, влияющих на динамику НАЖБП после данного бариатрического вмешательства.

Материалы и методы

*Дизайн исследования
Критерии соответствия*

Всего в исследование было включено 64 пациента (женщин - 33 (51,6%), мужчин - 31(48,4%)), прооперированных в период с 2014 по 2017 гг.

Критериями включения явились возраст старше 18 лет (Me [Q1-Q3] – 38 [34-44] лет), индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м² (Me [Q1-Q3] – 41,52 [39,92-44,52] кг/м²) и гистологически подтвержденная (при проведении интраоперационной биопсии печени) НАЖБП.

К критериям не включения относились наличие в анамнезе злоупотребления алкоголем (использовался опросник CAGE), подтвержденного хронического вирусного гепатита (В,С) и применение препаратов, обладающих гепатотоксическим действием (антибиотики и противовирусные препараты, антиэстрогены и комбинированные оральные контрацептивы при условии их употребления в течение последнего месяца).

Состав участников исследования

В таблице 1 представлены данные о распределении участников исследования по возрасту и полу.

Условия проведения

Работа была проведена на базе трех лечебных учреждений г. Санкт-Петербурга. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в проекте. Работа была проведена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Продолжительность исследования

Срок наблюдения с момента включения в исследование составил 2 года, промежуточными контрольными точками явились периоды через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после операции. В течение 2-х лет прослежено 58 (90,6%) участников.

Этапы исследования

На 1-м этапе исследования, исходно всем пациентам выполнялся спектр лабораторно-инструментальных тестов, включавший в себя клинический анализ крови, оценку биохимических показателей крови (АЛТ, АСТ, амилаза, креатинин, мочевины, общий белок, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин и его фракции, альбумин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА), общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ)), глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c), инсулин, С-пептид), коагулограммы (международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время), анализ крови на маркеры вирусных гепатитов для исключения вирусного характера поражения печени, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Пациентам, у которых по данным лабораторно-инструментального тестирования были выявлены косвенные признаки НАЖБП (увеличение размеров печени, диффузная гиперэхогенность паренхимы, неоднородность структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала по данным УЗИ, повышение трансаминаз и маркеров холестаза), выполнялась интраоперационная биопсия печени во время бариатрической операции. На основании гистологических данных, с привлечением специали-

ста-патоморфолога, устанавливался диагноз НАЖБП и производился отбор субъектов в исследование. При оценке биопсийного материала учитывались активность и стадия хронического гепатита с полуколичественным определением индекса гистологической активности по R.G. Knodell, оценивалась степень выраженности фиброза по METAVIR, наличие проявлений жировой дистрофии гепатоцитов и внутрипеченочного холестаза. Применялись шкалы NAS (NAFLD activity score), Brunt.

Степени фиброза печени оценивались согласно следующей градации признаков по шкале METAVIR: в случае отсутствия фиброза присваивалась степень F0, при наличии портального фиброза без вовлечения перегородок (септ) – F1, при портальном фиброзе с вовлечением нескольких перегородок (септ) - F2, с вовлечением множества перегородок, но без цирроза - F3, а при его наличии - F4.

Степени НАСГ оценивались по классификации E.Brunt. Так, к мягкому НАСГ (1 ст.) относились следующие морфологические признаки: стеатоз 0-66%, минимальная баллонная дистрофия в 3 зоне ацинуса, рассеянная или минимальная лимфоплазмочитарная инфильтрация при отсутствии или минимальном портальном воспалении. Умеренным НАСГ (2 ст.) считался следующий набор критериев: стеатоз любой степени, умеренная баллонная дистрофия в 3-ей зоне ацинуса, мягкое или умеренное портальное и лобулярное воспаление в 3-ей зоне ацинуса при возможном наличии перисинусоидального фиброза. К тяжелому НАСГ (3 ст.) относили панацинарный стеатоз с выраженной баллонной дистрофией, выраженным лобулярным и мягким или умеренным портальным воспалением.

Дополнительно был использован неинвазивный метод оценки наличия признаков фиброза печени FibroTest, расчет которого производился исходно и в контрольные точки наблюдения после операции [7].

2-й этап заключался в выполнении в послеоперационном периоде через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца комплекса лабораторно-инструментальных тестов, расчета FibroTest, оценки антропометрических показателей и динамики % EBMI (Excess Body Mass Index Loss, процент потери избыточной массы тела). Проводилось наблюдение пациентов гастроэнтерологом, по согласованию с которым определялись показания к коррекции консервативной гепатотропной терапии.

По завершении периода наблюдения производилась систематизация, сравнение и анализ полученных в до- и послеоперационном периодах данных.

Также осуществлялась оценка частоты послеоперационных осложнений, в том числе, проявлений НАСГ и печеночно-клеточной дисфункции, нутритивной недостаточности, потребовавших проведения консервативной терапии. Все осложнения были классифицированы по шкале Clavien-Dindo [8]. Производился анализ уровня летальности в течение всего периода наблюдения.

Таблица 1. Распределение участников исследования по полу и возрасту
Table 1. Distribution of patients by gender and age

Возраст / Age	До 45 лет / Under 45 year old		Старше 45 лет / Over 45 year old		Всего / Sum		Итого / Total
	Ж / F	М / M	Ж / F	М / M	Ж / F	М / M	
LSG	20	29	13	2	33	31	64

Основной и дополнительные исходы исследования

Основным исходом исследования было улучшение показателя FibroTest со снижением стадии по METAVIR спустя 12 месяцев после операции по сравнению с предоперационным периодом и сохранение результатов в отдаленном послеоперационном периоде (через 24 месяца после вмешательства).

Дополнительными исходами являлись улучшение на 12 месяце наблюдения показателей клинического и биохимического анализов крови, результатов УЗИ печени, а также позитивные сдвиги в антропометрии, снижение ИМТ, достижение удовлетворительных значений %ЕВМІІ по сравнению с дооперационными данными и сохранение достигнутых результатов в отдаленном периоде (в течение 2 лет после вмешательства).

Статистический анализ

Обоснование размера выборки: из 470 пациентов, которым планировалась ЛПРЖ в 2014-2017 годах, у 290 (61,7%) человек на дооперационном этапе по результатам лабораторно-инструментального исследования

(УЗИ брюшной полости, биохимические показатели крови) предполагалось наличие НАЖБП. Им была выполнена интраоперационная биопсия печени, по результатам которой у 64 (22,1%) пациентов выявились гистологические признаки НАЖБП. Эти пациенты были включены в исследование.

Использовалась лицензионная программа Statistica 12 в русскоязычной версии за 2015 год. Применялись непараметрические и параметрические статистические тесты. Производился расчёт Т-критерия Вилкоксона, t-критерия Стьюдента, F-критерия Фишера, коэффициента корреляции Пирсона. Уровень статистической значимости был установлен как $\alpha=0,05$. В описании результатов данные представлены как медиана с межквартильным интервалом (Ме [Q1-Q3]).

Предоперационная подготовка и методика операции ЛПРЖ

Перед проведением всех лабораторно-инструментальных обследований, консультаций и непосредственно операцией все пациенты были в доступной форме информированы об особенностях применяемых

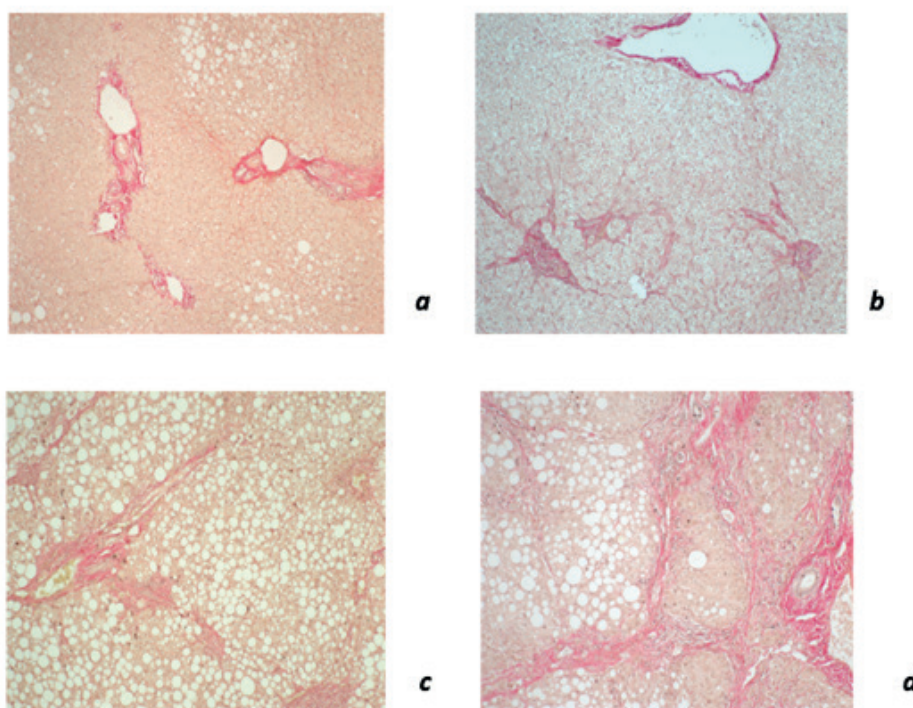


Рис. 1(a-d). Различные степени фиброза печени по METAVIR (окраска по Ван-Гизону): а- F1 по METAVIR, б- FII по METAVIR, с- FIII по METAVIR, d- FIV по METAVIR. Фотографии Мицинской А.И., Мицинского М.А.
Fig. 1 (a-d). Various stages of liver fibrosis according to METAVIR (Van Gieson's stain): a- F1 according to METAVIR, b- FII according to METAVIR, c- FIII according to METAVIR, d- FIV according to METAVIR. Photos by Mitsinskaya A.I., Mitsinskiy M.A.

Таблица 2. Гистологическая характеристика интраоперационного биопсийного материала печени
Table 2. Histologic parameters of intrasurgical liver biopsy material

Гистологическая характеристика / Histologic parameters	Степень выраженности изменений / Degree of manifestation	Абсолютное и относительное (%) число пациентов в каждой из групп / Absolute and relative (%) numbers
Стеатоз / Steatosis	менее 33% / less than 33%	46 (71,9%)
	33-66%	16 (25%)
	более 66 % / more then 66 %	2 (3,1%)
Фиброз / Fibrosis	F1	12 (18,8%)
	F2	8 (12,5%)
	F3	8 (12,5%)
	F4	1 (1,6%)
Степень НАСГ / Degree of NASH	1 (мягкий НАСГ) / 1 (mild)	11 (17,2%)
	2 (умеренный НАСГ) / 2 (moderate)	6 (9,4%)
	3 (тяжелый НАСГ) / 3 (severe)	2 (3,1%)

методов, а также технических аспектах бариатрического вмешательства, интраоперационной биопсии печени и о возможных осложнениях всех манипуляций. Информированное добровольное согласие на проведение обследования, хирургического вмешательства, выполнение интраоперационной биопсии печени и наблюдение в течение 2 лет после интервенции было подписано всеми пациентами.

Каждый пациент получал письменные и устные разъяснения по особенностям питания и режиму консервативной терапии в послеоперационном периоде.

Хирургические вмешательства проводились в операционных, оснащенных современным оборудованием, включавшим в себя многофункциональный стол повышенной грузоподъемности, лапароскопическую стойку, аппараты для обогрева верхней части тела пациента и для лимфопрессорной терапии, специализированные фиксаторы. Мониторы были расположены в головном конце стола. Хирург стоял между разведёнными ногами пациента. Первый ассистент находился справа от пациента, второй - слева.

Производилась установка мочевого катетера, периферического или центрального венозного доступа (в случае технических трудностей постановки периферического катетера), калибровочного назогастрального зонда. Во всех случаях выполнялась профилактика венозных тромбоэмболических осложнений согласно стандартизованному протоколу (компрессионный трикотаж, медикаментозная профилактика эноксапарином натрия) [9] и предоперационная антибиотикопрофилактика согласно клиническим рекомендациям (амоксциллин/клавуланат 1,2 г. внутривенно однократно) [10].

Оперативное вмешательство осуществлялось через четырех-, реже пяти-портовый доступ в брюшную полость с использованием современного лапароскопического, включая удлиненный, инструментария.

Во время проведения комбинированного эндотрахеального наркоза осуществлялся постоянный мониторинг жизненно важных функций. Экстубация

производилась в операционной, что позволяло пациенту самостоятельно перебираться с операционного стола на функциональную кровать.

ЛПРЖ включала в себя мобилизацию желудка по большой кривизне и задней стенке, отступая на 3 см от привратника по направлению к углу Гиса и левой диафрагмальной ножке. Далее выполнялась резекция желудка от привратника к углу Гиса с помощью линейного сшивающего аппарата вдоль малой кривизны. После этого выполнялось погружение всей линии аппаратной резекции вторым рядом ручного «обвивного» шва. В конце операции выполнялось дренирование брюшной полости. В результате из желудка была сформирована тонкая «желудочная трубка», объем которой составлял в среднем 100 мл.

Результаты

Исходные характеристики участников исследования

При оценке исходных данных, полученных при анализе биопсийного материала печени непосредственно после операции, признаки фиброза по шкале METAVIR имелись у 29 (45,3%) пациентов. У 1 (1,6%) пациента выявлен цирроз печени. (рис.1).

Признаки НАСГ разной степени выраженности были обнаружены у 19 (29,7%) участников.

Стеатоз менее 33% отмечался у 46 (71,9%), 33-66% - у 16 (25%), более 66% - у 2 (3,1%) субъектов (табл. 2).

Исходные биохимические характеристики, а также данные УЗИ печени представлены в таблице 3.

Основные результаты исследования

Динамика показателей FibroTest

Через 3 месяца после ЛПРЖ отмечалось усугубление клинических и биохимических критериев НАЖБП с нарастанием ухудшения к 6 месяцам, в том числе, увеличение показателей Fibrotest у всех пациентов ($p < 0,001$, F-критерий Фишера), а через 1 год в 42,2% случаев Fibrotest достиг значений, соответствующих нормальному диапазону ($p=0,0001$, F-критерий Фишера). У 57,8% субъектов имелось значимое сни-

Таблица 3. Исходные показатели лабораторно-инструментальных тестов у всех пациентов
Table 3. Laboratory and instrumental data at baseline in all patients of LSG group

-	Критерии оценки / Evaluation criterion									
	Характеристики УЗИ печени / The characteristics of ultrasound of the liver			Биохимические показатели / Biochemical parameters						
	Увеличение размеров / The increase in the size	Диффузная неоднородность / Diffuse heterogeneity	Гиперэхогенность / Hyperechogenicity	АЛТ, Е/л / ALT, U/l	АСТ, Е/л / AST, U/l	ГГТП, Е/л / GGTP, U/l	Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/l	ЩФ, Е/л / ALP, U/l	ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/l
Значение показателя во всей выборке (n=64) (Me [Q1-Q3]) / Indicator value in the entire group (n=64) (Me [Q1-Q3])	-	-	-	41,22 [25,12-43,78]	39,68 [23,70-41,09]	67,45 [47,13-83,41]	23,89 [10,01-29,76]	143,79 [75,11-181,90]	2,09 [1,89-2,61]	0,43 [0,39-0,55]
Доля участников группы (%) с показателем, превышающим норму / Percentage of group members (%) with an indicator different from the norm	71,9	95,3	93,8	21,9	21,9	73,4	18,8	32,8	84,4	84,4

Таблица 4. Показатели Fibrotest после ЛПРЖ в разные периоды наблюдения
Table 4. Fibrotest indicators after LSG in different follow-up periods

Период наблюдения / The follow-up period	Исходно / Initially	3 мес. / 3 months	6 мес. / 6 months	12 мес. / 12 months	18 мес. / 18 months	24 мес. / 24 months
Значение Fibrotest у всей группы, n = 64 (Me [Q1-Q3]) / FibroTest value for the entire group, 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) в сравнении с исходными данными / P value (Wilcoxon T-test) compared to the original data	-	0,06	<0,001	0,03	0,04	0,04
Значение Fibrotest у пациентов с фиброзом исходно, n = 29 (Me [Q1-Q3]) / The value of Fibrotest in patients with fibrosis initially, 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) в сравнении с исходными данными / P value (Wilcoxon T-test) compared to the original data	-	0,08	<0,001	0,01	0,01	0,02

жение стадии фиброза по FibroTest. Через 18 месяцев после вмешательства у 7,8% участников отмечалось повышение показателя в динамике, однако различия между баллами FibroTest через 1, 1.5 и 2 года после операции не достигли статистической значимости, что свидетельствовало о сохранении положительного эффекта вмешательства на данный показатель (табл. 4).

На рис. 2 изображен график динамики показателей Fibrotest после ЛПРЖ, при этом важно отметить, что число участников с баллами, соответствующими F0 стадии по METAVIR и F1 (низкая стадия фиброза), значительно выросло через 1 год после вмешательства в сравнении с исходными данными, а у пациентов с высокой стадией фиброза изначально (показатель Fibrotest более 0,49 на графике, что соответствует F2

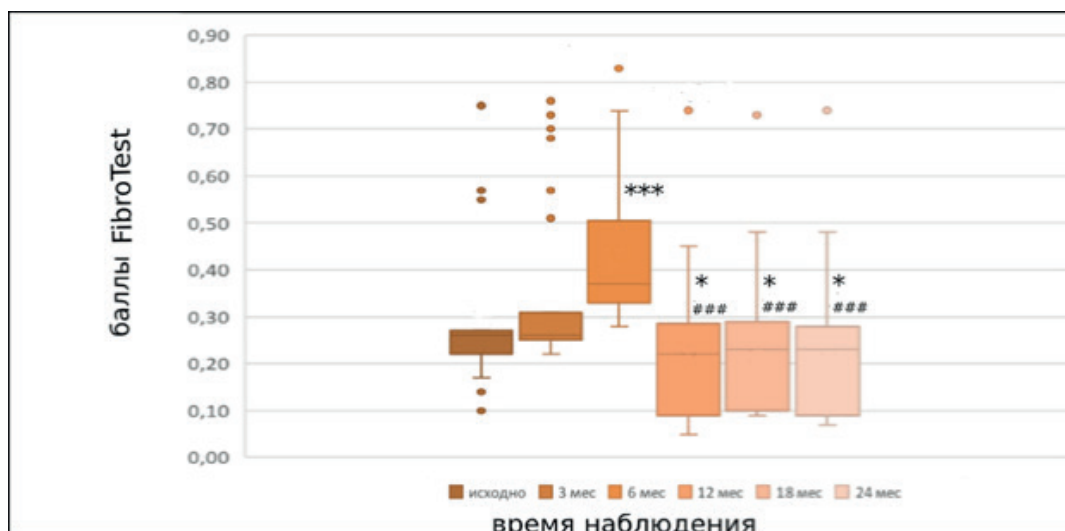


Рис. 2. Динамика показателей FibroTest у всех пациентов группы ЛПРЖ; * и *** - изменения значимы при $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно по сравнению с исходным значением, тест Вилкоксона; ### - изменения значимы при $p < 0,001$ по сравнению со значением через 6 месяцев, тест Вилкоксона.

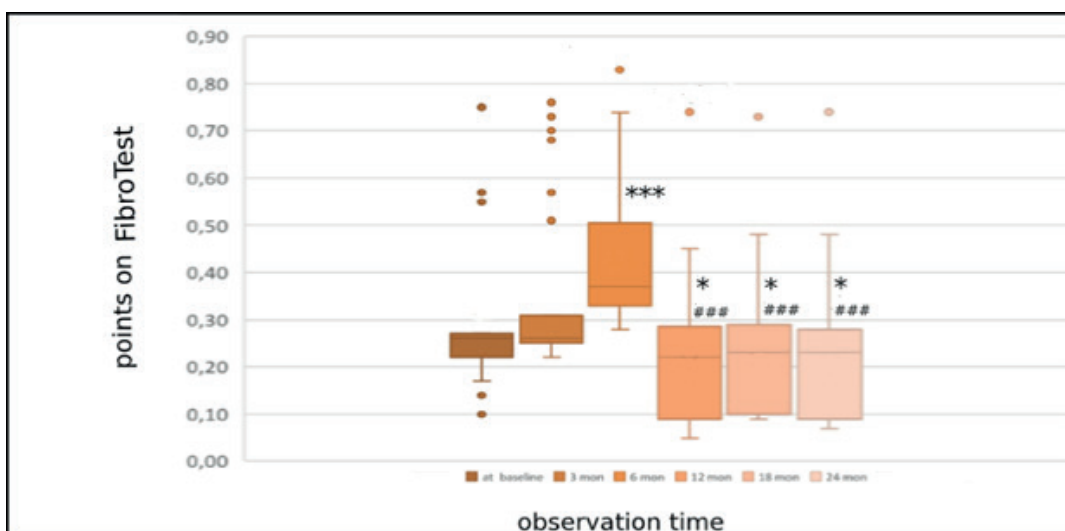


Fig. 2. Dynamics of FibroTest in all patients of LSG group; * and *** - the changes are significant at $p < 0.05$ and $p < 0.001$ respectively by comparing the FibroTest in different follow-up periods with the initial value, the Wilcoxon T-test; ### - the changes are significant at $p < 0.001$ respectively by comparing the FibroTest in different follow-up periods with the value in 6 months, the Wilcoxon T-test.

и более по METAVIR) значение снизилось до F0, F1 по METAVIR. У субъекта с циррозом печени (F4 по METAVIR) исходно за период наблюдения не было отмечено достоверной динамики в показателях Fibrotest.

Показано, что операция ЛПРЖ эффективнее у пациентов с исходными стадиями фиброза F0-F2 по METAVIR в сравнении с участниками со стадиями F3-F4 по METAVIR ($t=24,32$, $p < 0,0001$, t-критерий Стьюдента). При этом при стадии F4 по METAVIR, соответствующей циррозу печени, вмешательство не продемонстрировало значимой эффективности в отношении изменения показателя Fibrotest.

Пациенты с ИМТ более 40 кг/м^2 достигали более высоких значений FibroTest через 6 месяцев после операции в сравнении с субъектами с ИМТ до 40 кг/м^2 и в меньшем числе случаев - нормализации FibroTest к 1

году, соответственно ($p = 0,0015$, коэффициент корреляции Пирсона).

Следует отметить, у пациентов до 45 лет ЛПРЖ продемонстрировала большую эффективность в отношении устранения признаков НАЖБП через 1 год в сравнении с участниками старше 45 лет ($p=0,01$, U-критерий Манна-Уитни), при этом исходная выраженность НАЖБП у них была сопоставима.

Динамика биохимических показателей крови и % ЕВМЛ

ЛПРЖ демонстрировала значимый эффект в отношении снижения избыточной массы тела у участников исследования – так, показатель % ЕВМЛ через 1 год после ЛПРЖ составил $68,30 [58,67-78,77]$.

На фоне снижения веса имела место следующая динамика биохимических критериев НАЖБП. Через 3 месяца после ЛПРЖ у всех пациентов возросли сыво-

Таблица 5. Показатели АЛТ, АСТ после ЛПРЖ в разные периоды наблюдения**Table 5.** Indicators of ALT, AST after LSG in different periods of follow-up

Период наблюдения / The follow-up period	Исходно / Initially	3 мес. / 3 months	6 мес. / 6 months	12 мес. / 12 months	18 мес. / 18 months	24 мес. / 24 months
АЛТ, Е/л / ALT, U/l	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) в сравнении с исходными данными / P value (Wilcoxon T-test) compared to the original data	-	0,02	<0,001	0,04	0,04	0,04
АСТ, Е/л / AST, U/l	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) в сравнении с исходными данными / P value (Wilcoxon T-test) compared to the original data	-	0,04	< 0,001	0,04	0,04	0,04

роточные уровни АЛТ и АСТ, достигнув максимума значений к 6 месяцам после вмешательства ($p < 0,0001$, F-критерий Фишера), а через 1 год у 79,7% участников отмечалась нормализация трансаминаз ($p = 0,009$, F-критерий Фишера) (табл. 5).

Аналогичная динамика была свойственна показателям холестаза. Так, у 84,4% субъектов через полгода уровень ГГТП возрос, а через 1 год после операции у 76,6% пациентов показатель нормализовался ($p = 0,008$,

F-критерий Фишера). У 25% участников через 6 месяцев имелось повышение общего билирубина, а через 1 год у 75% пациентов он достиг диапазона нормальных значений ($p = 0,04$, F-критерий Фишера). У 42,2% участников через полгода отмечалось повышение ЩФ, а к 1 году после операции у 77,8% субъектов ЩФ нормализовалась ($p < 0,001$, F-критерий Фишера).

ЛПРЖ демонстрировала эффективность в отношении устранения признаков дислипидемии. Так, в

Таблица 6. Показатели холестаза и липидограммы после ЛПРЖ в разные периоды наблюдения**Table 6.** Indicators of cholestasis and lipidogram after LSG in different periods of observation

Период наблюдения / The follow-up period	Исходно / Initially	3 мес. / 3 months	6 мес. / 6 months	12 мес. / 12 months	18 мес. / 18 months	24 мес. / 24 months
ГГТП, Е/л / GGTP, U/l	67,45 [47,13-83,41]	69,22 [48,43-84,33]	80,33 [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) в сравнении с исходными данными / P value (Wilcoxon T-test) compared to the original data	-	0,11	0,04	0,02	0,02	0,02
Общий билирубин, мкмоль/л / Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	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) в сравнении с исходными данными / P value (Wilcoxon T-test) compared to the original data	-	0,12	0,02	0,33	0,33	0,33
ЩФ, Е/л / ALP, U/l	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) в сравнении с исходными данными / P value (Wilcoxon T-test) compared to the original data	-	0,02	0,02	0,04	0,04	0,04
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	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) в сравнении с исходными данными / P value (Wilcoxon T-test) compared to the original data	-	0,34	0,02	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/l	0,43 [0,39-0,55]	0,46 [0,41-0,55]	0,87 [0,62-0,97]	1,01 [0,76-1,20]	1,01 [0,76-1,20]	1,00 [0,75-1,18]
Значение p (тест Вилкоксона) в сравнении с исходными данными / P value (Wilcoxon T-test) compared to the original data	-	0,76	0,04	< 0,001	< 0,001	< 0,001

76,9% случаев через 1 год после вмешательства отмечалась нормализация ТГ и ЛПВП ($p=0,03$, F-критерий Фишера). В течение 2 лет после операции у 11,1% пациентов в динамике имелось повышение ТГ и снижение ЛПВП, при этом различия между соответствующими показателями через 1 год не достигли статистической значимости (табл. 6).

Динамика данных УЗИ печени

Не было отмечено статистически значимых различий между данными УЗИ печени исходно и через полгода после операции по критериям НАЖБП (увеличение размеров печени – да/нет, диффузная неоднородность – да/нет, гиперэхогенность паренхимы – да/нет). Через 12 месяцев после ЛПРЖ нормализация размеров наблюдалась 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% пациентов ($p=0,0009$, F-критерий Фишера).

Нежелательные явления после ЛПРЖ

Через 6 месяцев после вмешательства в 14,1% случаев отмечалась клиническая симптоматика неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), которая проявлялась наличием боли ноющего характера в правом подреберье (иные причины болевого синдрома данной локализации, в том числе, осложнения желчнокаменной болезни, были исключены) что, в совокупности с лабораторно-инструментальными данными, по согласованию с гастроэнтерологом, потребовало назначения консервативной терапии, включавшей в себя спазмолитики и гепатопротекторы. При этом усугубление НАЖБП было классифицировано как осложнение I по Clavien-Dindo.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Обнаружена закономерность динамики изменения показателей неалкогольной жировой болезни печени после лапароскопической продольной резекции желудка: транзитное усугубление критериев заболевания через полгода после вмешательства и их улучшение к 1 году с сохранением достигнутых результатов в отдаленном послеоперационном периоде (в течение 24 месяцев после операции).

Обсуждение основного результата исследования

ЛПРЖ показала свою эффективность в устранении признаков НАЖБП, при этом динамика течения заболевания в послеоперационном периоде была разнонаправленна, что объяснимо особенностями механизмов действия вмешательства.

Согласно литературным данным, частота ремиссии НАЖБП после ЛПРЖ достигает 74-85%, при этом показано, что в основе эффекта операции лежит значимое снижение избыточной массы тела в послеоперационном периоде за счет ограничения поступления в организм питательных веществ вследствие уменьшения объема желудка при формировании «желудочной

трубки» [4]. Однако зависимость нивелирования проявлений НАЖБП от динамики снижения массы тела в нашем исследовании оказалась нелинейной: к 6 месяцу после операции нарастали признаки усугубления течения этого заболевания. Подобная закономерность была установлена и другими авторами, которые связывали ее с интенсивной потерей веса, на фоне которой усиливались процессы липолиза и возрастало количество циркулирующих свободных жирных кислот в плазме крови, что приводило к транзитному усугублению НАЖБП [4]. Данные изменения в нашем исследовании проявлялись повышением Fibrotest, АЛТ и АСТ, а также увеличением показателей холестаза. В ряде случаев возникала клиническая симптоматика (болевого синдром в правом подреберье при исключении других причин болей данной локализации), потребовавшая проведения консервативной терапии. Ухудшение НАЖБП было транзитным и регрессировало к 1 году после вмешательства, что было продемонстрировано и другими авторами, изучавшими вопрос влияния ЛПРЖ на это заболевание [4].

Ограничения исследования

Представлен анализ динамики признаков НАЖБП на основании обширного спектра лабораторно-инструментальных обследований, выполненных в контрольные точки после ЛПРЖ, и данных клинической картины. При этом изменение стадии фиброза печени при НАЖБП в послеоперационном периоде оценивалось на основании неинвазивного метода FibroTest. Кроме того, максимальный период наблюдения в данной работе составил 2 года, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований с анализом более отдаленных результатов.

Заключение

Лапароскопическая продольная резекция желудка эффективна в отношении устранения проявлений неалкогольной жировой болезни печени, при этом через полгода после операции отмечается ухудшение биохимических и клинических критериев данного заболевания, которое является транзитным и регрессирует к году после вмешательства.

Следует упомянуть о необходимости проведения дальнейших исследований, в частности, с целью оценки динамики неалкогольной жировой болезни печени через 5 и более лет после операции.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующему отделу тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», ст.н.сотр., к.м.н. Кареву Вадиму Евгеньевичу за неоценимый вклад в проведение данного исследования.

Список литературы

- Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации)*. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести». 2009; 20.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 2: 24-42.
- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313: 2263–2273. DOI: 10.1001/jama.2015.5370.
- Schwenger KJP, Fischer SE, Jackson TD, Okrainec A, Allard JP. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Morbidly Obese Individuals Undergoing Bariatric Surgery: Prevalence and Effect of the Pre-Bariatric Very Low Calorie Diet. *Obes Surg*. 2018; 4: 1109-1116. DOI: 10.1007/s11695-017-2980-3.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2015; 65(8): 70-89. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурин Н.В., Шестакова Е.А. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018; 15(1): 53-70.
- Bush AM, Torres DM. Editorial: FibroTest to Predict Liver-Related Mortality in NAFLD. Should This Change the Diagnostic Algorithm in NAFLD? *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48(11-12): 1319-1320. doi: 10.1111/apt.15036.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009; 250(2): 187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И., Акчуринов П.С., Андрияшкин В.В. *Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий*. М.: Издательство «МЕДИА СФЕРА». 2010; 40.
- Асланов Б.И., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н., Любимова А.В., Хорошилов В.Ю., Долгий А.А. *Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения (Федеральные клинические рекомендации)*. М. 2014; 42.

Информация об авторах

- Мицинская Александра Игоревна - соискатель кафедры факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного университета, врач-хирург I хирургического отделения Клинической больницы 122 имени Л.Г. Соколова, e-mail: sashaart2012@yandex.ru
- Виктор Анатольевич Кашенко - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, заместитель главного врача по хирургической помощи, Клиническая больница 122 имени Л.Г. Соколова, e-mail: surg122@yandex.ru
- Фишман Михаил Борисович - д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова, руководитель направления бариатрической хирургии многопрофильной клиники «РАМИ», e-mail: Michaelfishman@mail.ru
- Алексей Юрьевич Соколов - д.м.н., доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; заведующий отделом нейрофармакологии, заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии и терапии боли, Институт фармакологии им. А.В. Валдымана, научный сотрудник, Институт физиологии им. И.П. Павлова, e-mail: alexey.u.sokolov@gmail.ru
- Владимир Сергеевич Самойлов - к.м.н., хирург-онколог, Воронежский областной онкологический диспансер, заместитель главного врача по хирургической помощи, Центр семейной медицины «Олимп здоровья», e-mail: vssamoylov@yandex.ru
- Мицинский Михаил Алексеевич - врач-хирург I хирургического отделения Клинической больницы 122 имени Л.Г. Соколова, e-mail: mic-mikhail@yandex.ru
- Сергей Александрович Варзин - д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, e-mail: drvarzin@mail.ru
- Александр Владимирович Лодыгин - к.м.н., доцент, Санкт-

References

- Ivashkin VT, Drapkina OM, SHul'pekova YUO. *Diagnostika i lechenie nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni (metodicheskie rekomendacii)*. M.: ООО «Izdatel'skij dom «M-Vesti». 2009; 20. (in Russ)
- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 2: 24-42. (in Russ)
- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313: 2263–2273. DOI: 10.1001/jama.2015.5370.
- Schwenger KJP, Fischer SE, Jackson TD, Okrainec A, Allard JP. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Morbidly Obese Individuals Undergoing Bariatric Surgery: Prevalence and Effect of the Pre-Bariatric Very Low Calorie Diet. *Obes Surg*. 2018; 4: 1109-1116. DOI: 10.1007/s11695-017-2980-3.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2015; 65(8): 70-89. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakova EA. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Ozhirenie i metabolizm*. 2018; 15(1): 53-70. (in Russ)
- Bush AM, Torres DM. Editorial: FibroTest to Predict Liver-Related Mortality in NAFLD. Should This Change the Diagnostic Algorithm in NAFLD? *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48(11-12): 1319-1320. doi: 10.1111/apt.15036.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009; 250(2): 187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Savel'ev VS, Chazov EI, Gusev EI, Kirienko AI, Akchurin RS, Andriyashkin VV. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii*. M.: Izdatel'stvo «MEDIA SFERA». 2010; 40. (in Russ.)
- Aslanov BI, Zueva LP, Kolosovskaya EN, Lyubimova AV, Horoshilov VYU, Dolgij AA. *Printsipy organizatsii perioperatsionnoi antibiotikoprofilaktiki v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya (Federal'nye klinicheskie rekomendatsii)*. M. 2014; 42 (in Russ.).

Information about the Authors

- Aleksandra Igorevna Mitsinskaya - applicant at the Department of faculty surgery of Saint-Petersburg University, surgeon of the 1st surgical department at the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122, e-mail: sashaart2012@yandex.ru
- Victor Anatolievich Kaschenko - M.D., Professor, Head of Department of Faculty surgery, Saint-Petersburg State University, Chief surgeon, the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122, e-mail: surg122@yandex.ru
- Mikhail Borisovich Fishman - M.D., Professor of the Department of faculty surgery of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, head of Department of bariatric surgery, RAMI Clinic, e-mail: Michaelfishman@mail.ru
- Alexey Yurievich Sokolov - M.D., Associate Professor, head of the Department of neuropharmacology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, head of the laboratory of experimental pharmacology and pain therapy, the Valdman Institute of Pharmacology, Researcher of the Laboratory of Cortico-Visceral Physiology, Pavlov Institute of Physiology, e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.ru
- Vladimir Sergeevich Samoylov - Ph.D., oncologist-surgeon, Voronezh Regional Oncology Center, Chief surgeon, Center for family medicine "Olymp Zdorovya", e-mail: vssamoylov@yandex.ru
- Mikhail Alekseevich Mitsinskiy - surgeon of the 1st surgical department at the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122, e-mail: mic-mikhail@yandex.ru
- Sergey Aleksandrovich Varzin - M.D., Professor, Saint-Petersburg State University, e-mail: drvarzin@mail.ru
- Aleksandr Vladimirovich Lodygin - Ph.D., Associate Professor, Saint-Petersburg State University, Department head of the 1st surgical department, the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122, e-mail: alexlod@mail.ru
- Azat Danisovich Akhmetov - Postgraduate, Saint-Petersburg State University, surgeon, the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122, e-mail: manysha7@yandex.ru

Петербургский государственный университет, заведующий 1 хирургическим отделением, Клиническая больница 122 имени Л.Г. Соколова, e-mail: alexlod@mail.ru

9. Азат Данисович Ахметов - ассистент, Санкт-Петербургский государственный университет, врач-хирург, Клиническая больница 122 имени Л.Г. Соколова, e-mail: manysha7@yandex.ru

Цитировать:

Мицинская А.И., Кащенко В.А., Фишман М.Б., Соколов А.Ю., Самойлов В.С., Мицинский М.А., Варзин С.А., Лодыгин А.В., Ахметов А.Д. Влияние лапароскопической продольной резекции желудка на течение неалкогольной жировой болезни печени. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2020; 13: 3: 190-200. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-190-200.

To cite this article:

Mitsinskaya A.I., Kaschenko V.A., Fishman M.B., Sokolov A.Y., Samoylov V.S., Mitsinskiy M.A., Varzin S.A., Lodygin A.V., Akhmetov A.D. Impact of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on the Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Journal of experimental and clinical surgery 2020; 13: 3: 190-200. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-3-190-200.