

УДК 616.36-003.826-02:616.366-089.87

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110948>

Критерии формирования жировой дегенерации печени у лиц различных возрастных групп в отдаленном периоде после миниинвазивной холецистэктомии

А. Р. Амбарцумян¹, Б. А. Чумак², Л. Е. Дерягина^{3✉}, С. С. Бацков⁴, Е. Д. Пятибрат²¹ Страховое общество газовой промышленности, Санкт-Петербург, Российская Федерация;² Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;³ Московский университет Министерства внутренних дел Российской Федерации имени В. Я. Кикотя, Москва, Российская Федерация;⁴ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на технические достижения в медицине и применении миниинвазивных лапароскопических методик, осложнения холецистэктомии существенно снижают качество жизни прооперированных пациентов. Развитие наиболее распространенного и тяжелого осложнения жировой дегенерации печени (ЖДП) трудно прогнозируемо из-за множества факторов, влияющих на формирование этого заболевания.

Цель. Выявить прогностические критерии формирования ЖДП в отдаленном периоде после холецистэктомии и научно обосновать их значимость.

Материалы и методы. Для выявления прогностических критериев формирования ЖДП в отдаленном периоде после миниинвазивной холецистэктомии обследовано 330 пациентов (159 мужчин и 171 женщина), проходивших хирургическое лечение. Оценивали антропометрические данные, показатели гемодинамики, рассчитывали вегетативный индекс. Проводили ультразвуковую оценку холедоха и эластографию печени, магниторезонансную томографию печени и магниторезонансную холангиопанкреатографию. С помощью хромато-масс-спектрометрии определяли микробные маркеры пристеночного микробиома кишечника.

Результаты. Показатели индекса массы тела свидетельствуют о взаимосвязи формирования ЖДП с повышенной массой тела у пациентов в более старшем возрасте. В первой возрастной группе с ЖДП превалировал симпатический статус, а в контрольной группе того же возраста преобладала ваготония. В более старшем возрасте во второй и третьей подгруппах вегетативная регуляция не оказывала влияния на формирование ЖДП. Диаметр холедоха у мужчин и женщин, страдающих ЖДП, первой возрастной подгруппы был выше относительно лиц группы контроля и предоперационного периода, а также относительно более старших лиц этой же группы. В отдаленном периоде после холецистэктомии в группе с жировой дегенерацией печени условно патогенная микрофлора превалировала над эссенциальной, а аэробная — над анаэробной, наблюдалось повышение количества грибов и вирусов, изменялось распределение облигатной микрофлоры за счет снижения содержания зубактерий и превалирования лактобактерий над содержанием бифидобактерий в пристеночном слое кишечника. У лиц более старшего возраста определялось снижение облигатной микрофлоры и повышение условно патогенной, в т. ч. за счет аэробной.

Выводы. На формирование ЖДП в отдаленном периоде после холецистэктомии оказывают существенное влияние возраст, вегетативная регуляция и масса тела. В старшей группе вегетативная регуляция оказывает меньшее влияние, а повышение массы тела большее по сравнению с лицами более молодого возраста.

Ключевые слова: жировая дегенерация печени; желчнокаменная болезнь; холецистэктомия; постхолецистэктомический синдром; вегетативная регуляция; ожирение

Для цитирования:

Амбарцумян А.Р., Чумак Б.А., Дерягина Л.Е., Бацков С.С., Пятибрат Е.Д. Критерии формирования жировой дегенерации печени у лиц различных возрастных групп в отдаленном периоде после миниинвазивной холецистэктомии // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023. Т. 31, № 2. С. 231–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110948>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110948>

Criteria of Formation of Fatty Liver Disease in Individuals of Different Age Groups in the Long-Term Period after Minimally Invasive Cholecystectomy

Aleksandr R. Ambartsumyan¹, Boris A. Chumak², Larisa E. Deryagina³✉, Sergey S. Batskov⁴, Elena D. Pyatibrat²

¹ Gas Industry Insurance Company, Saint-Petersburg, Russian Federation;

² Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation;

³ V. Ya. Kikot Moscow University of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

⁴ The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the technical advance in medicine and the use of minimally invasive laparoscopic techniques, complications of cholecystectomy considerably reduce the quality of life of the operated patients. Development of the most common and severe complication — fatty liver disease (FLD) — is difficult to predict due to numerous factors that influence its formation.

AIM: To identify prognostic criteria of formation of FLD in the long-term period after cholecystectomy and to scientifically substantiate their significance.

MATERIALS AND METHODS: To identify prognostic criteria of formation of FLD in the long-term period after minimally invasive cholecystectomy, 330 patients (159 men and 171 women) who underwent surgical treatment, were examined. Anthropometric data, hemodynamic parameters were evaluated, autonomic index was calculated. US evaluation of choledoch and Elastography of the liver, magnetic resonance tomography of the liver and magnetic resonance cholangiopancreatography were performed. Using chromatography-mass-spectrometry, microbial markers of parietal microbiome of the intestine were determined.

RESULTS: Parameters of body mass index indicate the interrelation between the formation of FLD and increased body mass in patients of older age. In the first group with FLD, sympathetic status prevailed, and in the control group of the same age, parasympathicotonia was predominating. At the older age, in the second and third subgroup, the autonomic regulation did not influence the formation of FLD. The choledoch diameter in men and women with FLD of the first age subgroup was greater relative to patients of the control group and of the preoperative period and also relative to older patients of the same group. In the long-term period after cholecystectomy in the group with fatty liver disease, the opportunistic microflora prevailed over essential one, and aerobic microflora — over anaerobic one. Besides, increased amount of fungi and viruses was noted, as well as a change in the distribution of obligate microflora due to decrease in the content of eubacteria and predomination of lactobacteria over bifidobacteria in the parietal layer of the intestine. In the individuals of older age, reduction of the obligate and increase in the opportunistic microflora including aerobic one, was noted.

CONCLUSIONS: Age, autonomic regulation and body mass have a significant influence on the formation of FLD in the long-term period after cholecystectomy. In the group of older patients, the influence of the autonomic regulation is lower, and increase in body mass is higher than in younger individuals.

Keywords: *fatty liver disease; cholelithiasis; cholecystectomy; postcholecystectomy syndrome; autonomic regulation; obesity*

For citation:

Ambartsumyan AR, Chumak BA, Deryagina LE, Batskov SS, Pyatibrat ED. Criteria of Formation of Fatty Liver Disease in Individuals of Different Age Groups in the Long-Term Period after Minimally Invasive Cholecystectomy. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(2):231–242. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ110948>

Received: 16.09.2022

Accepted: 13.01.2023

Published: 30.06.2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДСО — дисфункция сфинктера Одди
ЖДП — жировая дегенерация печени
ЖКБ — желчнокаменная болезнь
ИМТ — индекс массы тела
МРТ — магнитно-резонансная томография

МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография
ПХЭС — постхолецистэктомический синдром
САД — систолическое артериальное давление
ХЭ — холецистэктомия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЧП — частота пульса
PDFF — proton density fat fraction (протонная плотность)

ВВЕДЕНИЕ

Распространение желчнокаменной болезни (ЖКБ) в последние десятилетия принимает катастрофические масштабы: на сегодняшний день этим заболеванием страдают около 20% взрослого населения. При этом женщины болеют в 5 раз чаще из-за нарушений эстрогенного фона в патогенезе камнеобразования [1]. Только в России ежегодно выполняется более 100 тыс. холецистэктомий (ХЭ). На современном этапе развития хирургического лечения ЖКБ широко применяются миниинвазивные лапароскопические методики, позволяющие существенно снизить травматичность операции и уменьшить реабилитационный период [2].

Даже использование новейших технологий в отдаленном периоде не всегда позволяет добиться полного исцеления. Более 40% прооперированных пациентов предъявляют жалобы на различные нарушения регуляции желудочно-кишечного тракта, часто сопровождающиеся болью и дискомфортом, что существенно снижает качество жизни таких пациентов [3]. Синдром расстройств пищеварительной системы, прямо связанный с проведенным оперативным вмешательством, получил собирательное название «*постхолецистэктомический синдром*» (ПХЭС) [4].

Последствия ХЭ не всегда реализуются за счет биллиарного тракта. Приблизительно в 40% случаев отдаленных послеоперационных расстройств формируется жировая дегенерация печени (ЖДП), что обусловлено как общими этиологическими факторами, так и патогенетическими особенностями пассажа желчи при утрате желчного пузыря [5–7].

В патогенез ЖДП включается формирование инсулинорезистентности и нарушение экскреции холестерина, приводящее к увеличению инфильтрации гепатоцитов липидами [8–10]. Одним из ключевых звеньев патогенеза является дисфункция сфинктера Одди (ДСО), нарушающая пассаж и рециркуляцию желчи, что приводит к снижению бактерицидных свойств последней и избыточному бактериальному росту в кишечнике [11, 12]. Важное влияние на формирование ЖДП после ХЭ оказывает вегетативная нервная система,

поэтому в прогнозировании послеоперационных исходов необходимо учитывать особенности вегетативной регуляции и возраст пациентов.

Цель — выявить прогностические критерии формирования жировой дегенерации печени в отдаленном периоде после холецистэктомии и научно обосновать их значимость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для разработки прогностических критериев формирования ЖДП в отдаленном периоде после лапароскопической миниинвазивной ХЭ проанализированы клинические данные 330 пациентов (159 мужчин и 171 женщины), проходивших плановое хирургическое лечение.

Критерии исключения: наличие в предоперационном периоде грубой патологии систем пищеварения, дыхания и кровообращения, жировой дегенерации печени, цирроза печени, активного гепатита, сахарного диабета, алкоголизма и онкологических заболеваний.

При поступлении в стационар пациенты подписывали стандартную для медицинского учреждения форму Информированного согласия. Выполнен анализ результатов стандартных клинических процедур для данной категории пациентов на нашей клинической базе, никаких дополнительных вмешательств не проводилось, т. е. одобрения этического комитета не требовалось.

Включенные в анализ пациенты были разделены на три **возрастные подгруппы**: 1 подгруппа — от 45 до 59 лет; 2 подгруппа — от 60 до 74 лет; 3 подгруппа — старше 75 лет (табл. 1).

Через год после операции по результатам инструментального исследования, включавшего эластографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ), обследуемые были разделены на две группы — **группа пациентов с признаками жирового гепатоза** и лица, у которых через год после вмешательства **не наблюдались жировых изменений печени**.

Разделение на группы в зависимости от выраженности эхографических признаков формирования ЖДП проводили по методу С. С. Бацкова, включающего

оценку увеличения печени, визуализацию печёночных вен, измерение дистального затухания звука, верификацию гиперэхогенности паренхимы, фиксацию

диафрагмального контура, определение ангиоархитектоники печёночных вен, установление степени расширения диаметра воротной вены и спленомегалии (табл. 2).

Таблица 1. Демографические показатели анализируемой выборки пациентов, перенесших холецистэктомию

Пол	Возрастные подгруппы		
	Первая	Вторая	Третья
	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет
Мужчины	50	68	41
Женщины	67	70	39

Таблица 2. Степень жировой дегенерации печени по С. С. Бацкову через 1 год после холецистэктомии в возрастных группах мужчин и женщин, n

Степень	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет
<i>Мужчины</i>			
I степень	21	22	15
II степень	5	8	4
III степень	–	2	–
IV степень	–	–	–
<i>Женщины</i>			
I степень	27	25	18
II степень	4	9	2
III степень	–	–	1
IV степень	–	–	–

Результаты уточняли с помощью количественной оценки жирового гепатоза путем измерения концентрации жира, определяемого по протонной плотности (англ.: *proton density fat fraction*, PDFF). Вычисление PDFF осуществлялось делением показателей количества протонов жира в печени на общее количество протонов печени (табл. 3). Для оценки степени ЖДП с помощью определения протонной плотности МРТ использовали шкалу D. E. Kleiner, et al. [13–15] (табл. 4).

По всем показателям инструментальных методик определялись статистически значимые различия степени инфильтрации печени жиром, позволившие диагностировать ЖДП и разделить группы по ее наличию (табл. 5). ЖДП различной степени после ХЭ определялась у 77 из 159 наблюдаемых мужчин, и у 86 из 171 женщины.

Далее проводили оценку антропометрических данных, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) в кг/м². Определяли гемодинамические показатели:

- частоту пульса (ЧП) пальпаторно в проекции лучевой артерии;
- артериальное давление (АД, в т. ч. систолическое (САД) и диастолическое (ДАД)) измеряли по методу Короткова;

- вегетативный индекс (индекс Кердо) рассчитывали по формуле:

$$\text{индекс Кердо} = (1 - \text{ДАД} / \text{Пульс}) \times 100,$$

где: IKердо — вегетативный индекс, ДАД — диастолическое давление.

Ваготония — преобладание парасимпатического тонуса — определялась при значении индекса Кердо > (-1,6); амфотония — уравновешенность симпатического и парасимпатического тонуса — определялась при значении индекса от (-1,5) до +1,5; симпатикотония определялась при значении индекса > (+1,6).

Для ультразвуковой оценки холедоха и эластографии печени использовали сканер Vivid S60 (General Electric, США) с конвексным датчиком 3–5 MHz. Исследование для оценки ДСО проводили в утренние часы, второе обследование проводили после холецистэктомии (во время второго обследования желчегонные средства не использовали [7]).

Данные о диаметре холедоха, полученные с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), уточняли магнитнорезонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ). Определение степени ЖДП и МРХПГ [16, 17] проводили с помощью томографа Magnetom

Таблица 3. Используемые критерии оценки степени жировой дегенерации печени [13–15]

Степень	Состояние	% концентрации жира
0	Отсутствие жирового гепатоза	≤ 5
1	Жировой гепатоз легкой степени	от 5 до 33
2	Умеренный жировой гепатоз	от 33 до 66
3	Жировой гепатоз тяжелой степени	> 66

Таблица 4. Результаты инструментальных исследований через год после холецистэктомии, М ± σ

Параметры	Контроль			Жировая дегенерация печени		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет
<i>Мужчины</i>						
Эластография, кПа	5,8 ± 1,3	6,2 ± 0,9	6,1 ± 1,1	8,7 ± 1,4*	9,3 ± 0,7*	9,6 ± 0,5*
МРТ печени, % жира	2,2 ± 1,8	4,1 ± 1,5	3,6 ± 2,1	17,6 ± 3,8	21,3 ± 7,3	25,4 ± 6,2
<i>Женщины</i>						
Эластография, кПа	5,4 ± 0,9	6,1 ± 1,2	6,3 ± 0,7	8,3 ± 1,5*	9,7 ± 0,8*	9,5 ± 1,1*
МРТ печени, % жира	2,5 ± 1,6	3,2 ± 1,3	3,1 ± 1,8	12,5 ± 5,2*	24,6 ± 8,2*	26,3 ± 7,2*

Примечание: МРТ — магнитно-резонансная томография; * — к контрольной группе, $p < 0,001$

Таблица 5. Распределение анализируемой выборки пациентов в зависимости от наличия жировой дегенерации печени через год после холецистэктомии, n

Пол	Контроль, n = 167			Жировая дегенерация печени, n = 163		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет
Мужчины	24	36	22	26	32	19
Женщины	31	36	18	31	34	21

Aera 1,5T (Siemens, Германия). Определение количественного и качественного состава пристеночной микробиоты кишечника осуществляли на хроматомасс-спектрометре с тройным квадруполом Shimadzu LCMS 8030 (Shimadzu, Япония).

Статистический анализ результатов был выполнен в пакете прикладных лицензионных программ Office 2010 (Microsoft, США), Statistica for Windows 10.0 (Microsoft, США). Характер распределения переменных определялся с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Полученные результаты указывали на нормальное распределение, что послужило основанием для использования параметрических методов статистики для последующего анализа данных. Результаты представлены в виде М — среднего арифметического и σ — стандартного отклонения. Для сравнения между группами использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Различий в антропометрических показателях между группой ЖДП и группой контроля выявлено не было (табл. 6).

При этом зарегистрированы более высокие показатели ИМТ и веса пациентов (как мужчин, так и женщин) во второй и третьей возрастных подгруппах, страдающих ЖДП, по сравнению с пациентами контрольной группы аналогичного возраста. Таким образом, взаимосвязь формирования жировой дегенерации печени с повышенной массой тела определялось у прооперированных по поводу ЖКБ пациентов в более старшем возрасте.

Частота пульса как у мужчин, так и женщин в большинстве случаев возрастала с увеличением возраста, а в первой возрастной группе у пациентов с формирующейся ЖДП — более существенно, чем в группе контроля (табл. 7). Через год после ХЭ значимых изменений частоты пульса не выявлено. САД в более старшем возрасте, за редким исключением, было выше, чем в первой

возрастной группе и практически не менялось за год после ХЭ. ДАД изменялось без какой-либо видимой закономерности. У мужчин через год после ХЭ отмечались более высокие показатели ДАД в первой и третьей подгруппах относительно контрольной группы, а во второй возрастной подгруппе, наоборот, более низкие, чем

в первой. У женщин при оценке ДАД перед операцией во второй возрастной подгруппе пациентов, у которых впоследствии развилась ЖДП, показатели были ниже. Через год после ХЭ наблюдались разнонаправленные изменения относительно контрольной группы, во второй подгруппе они уменьшились, а в третьей увеличились.

Таблица 6. Показатели антропометрических данных в анализируемой выборке пациентов, М ± σ

Параметры	Контроль			Жировая дегенерация печени		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет
<i>Мужчины</i>						
Возраст, лет	53,2 ± 3,8	66,8 ± 3,7	76,7 ± 1,5	52,4 ± 4,6	66,7 ± 4,5	77,2 ± 1,5
Вес, кг	85,4 ± 11,2	95,7 ± 7,3	72,4 ± 6,4	92,8 ± 16,8	103,4 ± 11,1*	81,0 ± 11,6*
Рост, см	177,6 ± 5,8	176,6 ± 6,5	174,5 ± 4,9	177,7 ± 7,1	178,4 ± 6,7	175,5 ± 6,7
ИМТ, кг/м ²	27,4 ± 2,5	28,9 ± 1,6	23,4 ± 1,5	29,3 ± 4,6	33,1 ± 1,2*	27,3 ± 1,9*
<i>Женщины</i>						
Возраст, лет	50,2 ± 3,7	66,5 ± 3,7	80,1 ± 2,6	50,0 ± 3,9	65,6 ± 4,0	79,0 ± 2,5
Вес, кг	78,6 ± 11,5	84,7 ± 10,3	64,2 ± 12,6	85,6 ± 13,2	90,9 ± 11,1*	69,8 ± 15,4*
Рост, см	167,2 ± 8,5	165,8 ± 8,1	161,5 ± 7,3	166,3 ± 9,3	166,1 ± 7,6	161,1 ± 8,2
ИМТ, кг/м ²	28,9 ± 1,7	29,3 ± 1,3	24,2 ± 1,2	30,2 ± 2,3	32,8 ± 1,8*	26,8 ± 1,3*

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; * — к контрольной группе, p < 0,001

Таблица 7. Показатели гемодинамики и вегетативного статуса у пациентов различного возраста, перенесших холецистэктомию, в зависимости от формирования жировой дегенерации печени, М ± σ

Параметры	Перед холецистэктомией						Через год после холецистэктомии					
	Контроль			Жировая дегенерация печени			Контроль			Жировая дегенерация печени		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет
<i>Мужчины</i>												
ЧП	72,1 ± 3,5	76,3 ± 3,6 [#]	78,5 ± 2,7 [#]	77,1 ± 2,2*	77,6 ± 5,2	79,6 ± 2,4 [#]	73,2 ± 2,8	77,1 ± 3,2 [#]	76,5 ± 1,3 [#]	78,3 ± 3,7*	76,5 ± 4,1	78,3 ± 4,6*
САД	127,3 ± 2,4	135,2 ± 5,4 [#]	141,4 ± 5,1 [#]	127,1 ± 4,7	141,7 ± 11,3 ^{#*}	147,4 ± 7,2 ^{#*}	124,7 ± 2,7	135,6 ± 7,3 [#]	139,2 ± 5,7 [#]	142,6 ± 8,1 ^{§*}	137,5 ± 7,9 [§]	139,4 ± 8,1 [§]
ДАД	75,7 ± 4,3	77,4 ± 3,3	76,5 ± 2,2	74,3 ± 3,1	75,2 ± 4,8	78,2 ± 3,7 [#]	73,3 ± 3,2	75,8 ± 2,8	73,4 ± 3,5	82,1 ± 3,1 ^{§*}	74,4 ± 3,6 [#]	77,2 ± 7,2 [#]
Вегетативный индекс	-4,9 ± 1,2	-1,4 ± 0,5 [#]	2,6 ± 1,3 [#]	3,8 ± 0,7*	3,1 ± 0,7*	1,4 ± 0,7 ^{#*}	-1,6 ± 0,5 [§]	1,7 ± 1,4 [#]	3,9 ± 1,5 ^{§*}	4,8 ± 1,3 ^{§*}	2,8 ± 0,7 ^{#*}	1,5 ± 0,4 ^{#*}
<i>Женщины</i>												
ЧП	74,3 ± 3,2	75,4 ± 4,1	77,6 ± 3,1 [#]	77,2 ± 3,2*	76,3 ± 2,3	77,4 ± 5,2	71,2 ± 2,4 [§]	75,4 ± 3,2 [#]	74,5 ± 2,9 [#]	78,4 ± 4,2*	74,3 ± 3,9	76,4 ± 5,1
САД	125,2 ± 3,5	129,1 ± 2,6 [#]	131,3 ± 5,4 [#]	127,3 ± 4,2	141,5 ± 8,6 ^{#*}	147,5 ± 6,4 ^{#*}	122,3 ± 3,5	125,5 ± 8,7	129,6 ± 8,5 ^{#*}	140,3 ± 7,5 [§]	139,7 ± 12,1*	137,5 ± 7,8 ^{§*}
ДАД	76,7 ± 3,6	77,3 ± 3,1	76,7 ± 4,1	74,5 ± 3,7	73,6 ± 5,1*	76,1 ± 2,7	74,5 ± 2,1	77,2 ± 4,1	71,3 ± 2,8 ^{§*}	75,3 ± 2,9	72,5 ± 3,8*	77,6 ± 5,7*
Вегетативный индекс	-3,2 ± 1,7	-2,5 ± 1,2 [#]	1,2 ± 1,4 [#]	3,5 ± 1,4*	2,4 ± 1,9 ^{#*}	1,7 ± 1,4 [#]	-4,6 ± 3,1 [§]	-2,4 ± 1,5 [#]	4,3 ± 1,7 [#]	4,0 ± 1,5*	2,4 ± 1,2 ^{#*}	-1,6 ± 0,8 ^{#*}

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧП — частота пульса; * — к контрольной группе, p < 0,001; [#] — к аналогичной первой возрастной подгруппе, p < 0,001; [§] — к периоду, предшествующему холецистэктомии, p < 0,001

При оценке вегетативного статуса обращает на себя внимание, что у лиц первой возрастной группы обоих полов с развившейся ЖДП превалировал симпатический статус до и после ХЭ, а в контрольной группе того

же возраста преобладала ваготония (табл. 7 и 8). В более старшем возрасте во второй и третьей подгруппах у больных ЖДП определялась как амфотония, так и ярко выраженная симпатикотония.

Таблица 8. Количество пациентов с жировой дегенерацией печени в зависимости от возраста, пола и вегетативного статуса, n (%)

Вегетативный статус	Контроль			Жировая дегенерация печени		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет
<i>Мужчины</i>						
Симпатикотоники	5 (21)	8 (23)	11 (50)	19 (72)	20 (61)	4 (21)
Ваготоники	15 (63)	5 (12)	3 (15)	3 (12)	8 (26)	5 (26)
Амфотоники	3 (16)	23 (65)	8 (35)	4 (16)	4 (13)	10 (53)
<i>Женщины</i>						
Симпатикотоники	5 (15)	6 (16)	10 (54)	19 (62)	16 (47)	6 (28)
Ваготоники	18 (58)	17 (48)	4 (23)	5 (15)	7 (21)	4 (19)
Амфотоники	8 (27)	13 (36)	4 (23)	7 (23)	11 (32)	11 (53)

Распределение пациентов в зависимости от вегетативного статуса показало, что среди мужчин со сформировавшейся через год ЖДП в первой возрастной группе определялось 72% симпатикотоников, во второй — 61%, а в третьей только — 21%. Среди женщин с ЖДП в первой группе определялось 62% с симпатикотонией, во второй — 47%, а в третьей — 28%. При этом в группах без развившейся ЖДП среди мужчин и женщин более молодого возраста первой возрастной подгруппы превалировали лица с ваготонией. Таким образом, *наблюдается связь формирования ЖДП с вегетативным статусом*, до 60 лет образование ЖДП после ХЭ связано с превалированием симпатического тонуса, с увеличением возраста эта связь уменьшается и после 75 лет вегетативный статус не оказывает влияния на формирование этого заболевания.

Признаки дисфункции сфинктера Одди, которую оценивали по увеличению ширины холедоха, проявлялись в большей степени у пациентов с развившейся через год после операции ЖДП. Результаты ширины холедоха, полученные с помощью УЗИ и МРХПГ по степени расширения и направленности полностью совпадали. В группах с ЖДП как у мужчин, так и у женщин показатели ширины холедоха были выше относительно лиц группы контроля. Также в этих группах показатели изменились по отношению к предоперационному периоду. У лиц до 60 лет с ЖДП диаметр холедоха был больше относительно более старших лиц этой же группы. В более старших группах без ЖДП определялось увеличение ширины холедоха относительно первой возрастной подгруппы и в отношении предоперационного периода (табл. 9).

У пациентов с ЖДП в первой возрастной подгруппе как среди мужчин, так и среди женщин определялись

соответственно 76% и 71% человек с признаками ДСО, в то время как во второй возрастной подгруппе признаки ДСО определялись у 55% мужчин и 52% женщин, а в третьей подгруппе у 47% и 42% соответственно.

С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли в крови микробные маркеры, характеризующие количественный состав микробиома пристеночного слоя кишечника пациентов с развившейся ЖДП и пациентов без жировых изменений в печени. Так как между показателями у мужчин и женщин каких-либо существенных изменений в зависимости от пола выявлено не было, мы объединили эти группы. Изменения количества пристеночной микрофлоры у лиц с формированием ЖДП к контрольной группе зарегистрированы только через год после ХЭ (табл. 10), т. е. *когда присутствовали явные признаки ЖДП*. Перед ХЭ у всех пациентов в среднем наблюдалось существенное превалирование эссенциальной микрофлоры над условно патогенной, а также анаэробной над аэробной. В то же время через год после вмешательства в группе с ЖДП условно патогенная микрофлора превалировала над эссенциальной, а аэробная — над анаэробной. Обращает на себя внимание изменение распределения облигатной микрофлоры после ХЭ: через год количество содержания лактобактерий в пристеночном слое кишечника превалировало над количеством содержания бифидобактерий, а концентрация эубактерий существенно снизилась. Также у этих больных существенно выросли концентрации грибов и вирусов. Стоит отметить снижение облигатной микрофлоры и повышение условно патогенной, в т.ч. и за счет аэробной, у лиц более старшего возраста по отношению к более молодым.

Таблица 9. Диаметр ($M \pm \sigma$, мм) холедоха после холецистэктомии в зависимости от формирования жировой дегенерации печени

Метод исследования	Перед холецистэктомией						Через год после холецистэктомии					
	Контроль			Жировая дегенерация печени			Контроль			Жировая дегенерация печени		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет
<i>Мужчины</i>												
УЗИ	5,2 ± 0,7	4,6 ± 0,5 [#]	4,8 ± 0,6	5,5 ± 1,1	4,9 ± 1,2	5,3 ± 0,8	4,8 ± 0,6	5,6 ± 1,5 ^{#&}	5,4 ± 1,3 ^{#&}	9,4 ± 1,7 ^{*&}	8,1 ± 1,1 ^{*#&}	7,3 ± 1,4 ^{*#&}
МРХПГ	7,2 ± 0,7	6,7 ± 0,5 [#]	7,1 ± 1,4	7,6 ± 0,6	7,1 ± 0,8	7,3 ± 0,9	6,7 ± 0,7	7,2 ± 1,2 ^{#&}	7,3 ± 0,9 ^{&}	12,1 ± 1,4 ^{*&}	10,2 ± 1,2 ^{#&}	9,3 ± 1,2 ^{#&}
<i>Женщины</i>												
УЗИ	5,3 ± 0,6	4,5 ± 0,7 [#]	4,7 ± 0,3	5,7 ± 0,9	5,1 ± 1,1	5,7 ± 1,2	4,9 ± 0,7	4,8 ± 1,2 [#]	5,4 ± 1,3 ^{#&}	8,5 ± 1,3 ^{*&}	7,6 ± 1,6 ^{*#&}	7,3 ± 1,2 ^{#&}
МРХПГ	7,5 ± 0,3	7,1 ± 0,4 [#]	7,2 ± 1,1	7,8 ± 1,2	7,3 ± 0,7	7,5 ± 0,6	7,2 ± 1,2	7,3 ± 1,1 [#]	7,5 ± 0,7 ^{#&}	11,3 ± 1,6 ^{*&}	9,5 ± 1,8 ^{*#&}	9,1 ± 1,2 ^{#&}

Примечание: МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, УЗИ — ультразвуковое исследование; * — к контрольной группе, $p < 0,001$; # — к аналогичной первой возрастной подгруппе, $p < 0,001$; & — к периоду, предшествующему холецистэктомии, $p < 0,001$

Таблица 10. Показатели микробных маркеров пристеночного микробиома кишечника в зависимости от формирования жировой дегенерации печени, $M \pm \sigma$

Микро-организмы	Перед холецистэктомией						Через год после холецистэктомии					
	Контроль			Жировая дегенерация печени			Контроль			Жировая дегенерация печени		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет	45–59 лет	60–74 года	старше 75 лет
<i>Облигатные анаэробы</i>												
<i>Bifidobacterium</i>	3292 ± 576	3156 ± 876	2563 ± 753 [#]	3524 ± 1152	2667 ± 782 [#]	2745 ± 893 [#]	2530 ± 682 ^{&}	2672 ± 738 ^{&}	2276 ± 497 [#]	1247 ± 528 ^{*&}	1352 ± 631 ^{*&}	1545 ± 752 ^{*#&}
<i>Eubacterium / Cl. Coocoides</i>	9530 ± 1876	8231 ± 1572	7835 ± 1254	8635 ± 1618	8152 ± 1156	7529 ± 931 [#]	8686 ± 952	7634 ± 857 [#]	6670 ± 783 ^{#&}	1958 ± 892 ^{*&}	2841 ± 934 ^{*#&}	2887 ± 1232 ^{*#&}
<i>Propioni-bacterium / Cl. Subterm</i>	21924 ± 852	2195 ± 743	2284 ± 816	3164 ± 925	2263 ± 749 [#]	2428 ± 673 [#]	2478 ± 426	1844 ± 382 ^{#&}	1941 ± 375 [#]	1246 ± 562 ^{*&}	1683 ± 421 [*]	1537 ± 397 ^{*#}
<i>Lactobacillus</i>	2429 ± 1142	2662 ± 1271	2161 ± 928	2776 ± 1558	2844 ± 925	2531 ± 847 [#]	2721 ± 659 ^{&}	2532 ± 752	2308 ± 689 [#]	1476 ± 246 ^{*&}	1754 ± 584 ^{*#&}	1868 ± 483 ^{*#&}
<i>Условно патогенные</i>												
<i>Анаэробы</i>												
<i>Bacteroides fragilis</i>	271 ± 21	325 ± 34 [#]	292 ± 62	256 ± 31	273 ± 43	281 ± 35	323 ± 52	448 ± 49	554 ± 53 [#]	1089 ± 217 ^{*&}	562 ± 72 ^{*#&}	647 ± 84 ^{*#&}
<i>Fusobacterium / Haemophilus</i>	131 ± 29	157 ± 21	141 ± 32 [*]	142 ± 18	156 ± 24 [#]	153 ± 22	161 ± 18	216 ± 23 [#]	267 ± 28 [#]	244 ± 26 ^{*&}	193 ± 21 ^{*#&}	221 ± 28 ^{*&}
<i>Eubacterium</i>	24 ± 3	28 ± 12	25 ± 8	26 ± 9	28 ± 11	39 ± 13 [#]	29 ± 11	38 ± 8 [#]	47 ± 5 [#]	28 ± 13 [*]	30 ± 17 [*]	34 ± 15 ^{*#}
<i>Peptostrepto-coccus anaero-bius (Гр. 1)</i>	257 ± 36	308 ± 29 [#]	277 ± 64	268 ± 42	289 ± 32	328 ± 28 [#]	316 ± 33	425 ± 41 [#]	526 ± 71 [#]	976 ± 92 ^{*&}	646 ± 81 ^{*#&}	742 ± 78 ^{*#}
<i>Clostridium perfringens</i>	956 ± 87	1147 ± 127	1032 ± 135 [#]	882 ± 93	839 ± 94	952 ± 118 [#]	1175 ± 174	1582 ± 231 [#]	1648 ± 232 [#]	936 ± 173 ^{*&}	1251 ± 23 ^{*#&}	1138 ± 198 ^{*&}
<i>Enterobacteria-cae (E. coli)</i>	72 ± 9	86 ± 11	77 ± 14	69 ± 16	74 ± 12	77 ± 8	87 ± 13	118 ± 24 [#]	146 ± 35 [#]	73 ± 15	63 ± 14 ^{*#&}	72 ± 12 [*]
<i>Bacillus cereus</i>	139 ± 12	166 ± 19	150 ± 23	154 ± 25	167 ± 17	172 ± 19	170 ± 23	229 ± 36 [#]	285 ± 31 [#]	314 ± 26 ^{*&}	219 ± 23 ^{*#&}	251 ± 34 ^{*#&}
<i>Ruminococcus</i>	134 ± 14	160 ± 17	144 ± 32	342 ± 38	276 ± 29	293 ± 34	164 ± 27	220 ± 28 [#]	273 ± 28 [#]	1503 ± 134 ^{*&}	499 ± 46 ^{*#&}	574 ± 62 ^{*#&}

Аэробы												
<i>Enterococcus</i>	143 ± 16	153 ± 23	165 ± 27	171 ± 21	169 ± 24	158 ± 26	175 ± 21	211 ± 19 [#]	313 ± 37 [#]	1661 ± 518 ^{*&}	5079 ± 1256 ^{*&#}	5840 ± 1438 ^{*&#}
<i>Staphylococcus intermedius</i>	256 ± 31	273 ± 36	291 ± 31 [#]	239 ± 37	254 ± 35	237 ± 48	314 ± 39	376 ± 54 [#]	552 ± 62 [#]	1267 ± 568 ^{*&}	1269 ± 382 ^{*&#}	1459 ± 285 ^{*&#}
<i>Bacillus megaterium</i>	2372 ± 242	2538 ± 251	2762 ± 416 [#]	2287 ± 324	2612 ± 653 [#]	2458 ± 821	2917 ± 962	3502 ± 749 [#]	5247 ± 675 [#]	3521 ± 482 ^{*&}	4308 ± 671 ^{*&#}	4954 ± 538 ^{*&#}
<i>Nocardia</i>	273 ± 54	292 ± 37	314 ± 32 [#]	258 ± 28	341 ± 35 [#]	317 ± 34 [#]	335 ± 45	402 ± 38	596 ± 63 [#]	1326 ± 71 [*]	548 ± 52 ^{*&#}	630 ± 67 ^{*&#}
<i>Mycobacterium / Candida</i>	152 ± 46	231 ± 28	352 ± 31 [#]	187 ± 21	265 ± 24 [#]	479 ± 56 [#]	639 ± 83	724 ± 93	756 ± 81	1089 ± 148 ^{*&}	659 ± 73 ^{*&#}	756 ± 85 ^{*&#}

Примечание: * — к контрольной группе, $p < 0,001$; # — к аналогичной первой возрастной подгруппе, $p < 0,001$; & — к периоду, предшествующему холецистэктомии, $p < 0,001$

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка антропометрических данных позволила определить взаимосвязь повышения ИМТ с формированием ЖДП в отдаленном периоде после ХЭ, что более характерно для старших возрастных групп, мужчин и женщин после 60 лет. Мы разделяем мнение ряда авторов, что это связано с нарушениями регуляции липидного и углеводного обменов, которые в более старшем возрасте быстрее приводят к формированию стойкой инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. При этом нарушение равновесия потребления и утилизации липидов приводит к увеличению их поступления в печень, где за счет снижения процессов окисления в митохондриях и синтеза липопротеинов очень низкой плотности, что характерно для более старшего возраста, осуществляется их кумуляция в гепатоцитах. Меньшее количество пациентов после 75 лет с ожирением 1 и более степени объясняется просто: в большинстве случаев лица с подобной патологией редко доживают до такого возраста [18–20]. Результаты исследования, раскрывающие возрастные особенности формирования и течения ЖКБ, перекликаются с данными, представленными рядом исследователей, свидетельствующими о нивелировании различий в количестве страдающих холелитиазом среди мужчин и женщин после 60 лет, при этом до 45 лет эта разница существенна, больных женщин в 7 раз больше чем мужчин, а уже в возрасте от 45 до 60 лет только в 2 раза [1, 21, 22].

При анализе гемодинамических показателей и вегетативного статуса обращает на себя внимание большее количество симпатикотоников среди лиц с ЖДП первой возрастной подгруппы. Известно, что у лиц пожилого и старческого возраста при общем снижении вегетативного тонуса происходит превалирование симпатической регуляции. При этом за счет возрастной дегенерации адренергических синапсов уровень влияния вегетативной регуляции на физиологические системы снижается [23]. В то же время у лиц моложе 60 лет вегетативная регуляция оказывает существенное

влияние на физиологические системы и органы. Формирование инсулинорезистентности приводит к превалированию симпатической регуляции, которая способствует спазмам сфинктера Одди. [7, 24]. ДСО (как недостаточность, так и спазм) приводит к нарушениям пассажа желчи, что, в свою очередь, вызывает нарушения состава пристеночного микробиома кишечника. При спазме сфинктера Одди нарушается регулярность поступления желчных кислот, это приводит к изменению физиологической циркуляции желчи и снижению ее бактерицидных свойств, которые вызывают избыточный микробный рост в основном условно патогенной микрофлоры, угнетающей эссенциальные микроорганизмы [25, 26]. Так как в более старшем возрасте симпатическое влияние, вызывающее спазм сфинктера Одди, нивелируется, эта закономерность в большей степени характерна для лиц, не достигших шестидесяти лет [12, 27–29].

Принимая во внимание отличающиеся механизмы формирования ЖДП в различных возрастных группах, можно дифференцировать терапевтическую тактику в зависимости от превалирования вегетативных или метаболических нарушений, что должно повысить эффективность лечения.

ВЫВОДЫ

1. В патогенезе жировой дегенерации печени, развившейся в отдаленном периоде (1 год) после холецистэктомии, выявляются возрастные различия: в старшей группе вегетативная регуляция оказывает меньшее влияние, а повышение массы тела большее, чем у лиц более молодого возраста.

2. В возрасте до 60 лет превалирование симпатической регуляции вегетативной нервной системы связано с дисфункцией сфинктера Одди, за счет чего ускоряется процесс формирования жировой дегенерации печени.

3. В отдаленном периоде после холецистэктомии у лиц с развившейся в течение года жировой

дегенерацией печени определялись значимые изменения микробных маркеров пристеночного микробиома кишечника, заключавшиеся в превалировании патогенной микрофлоры над эссенциальной, а аэробной над анаэробной и увеличении концентрации грибов и вирусов.

4. Через год после холецистэктомии у пациентов старше 60 лет наблюдалось снижение облигатной микрофлоры и пролиферация условно-патогенной, в том числе и за счет аэробной.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Амбарцумян А. Р. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Чумак Б. А. — обработка материала, напи-

сание текста; Дерягина Л. Е. — концепция и дизайн исследования, общее руководство, редактирование текста; Бацков С. С. — дизайн исследования и редактирование текста; Пятибрат Е. Д. — концепция и редактирование текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.
Conflict of interests. The authors declares no conflicts of interests.

Contribution of the authors: A. R. Ambartsumyan — concept and design of the study, writing the text; B. A. Chumak — processing of the material, writing the text; L. E. Deryagina — study concept and design, general guidance, text editing; S. S. Batskov — study design and text editing; E. D. Pyatibrat — concept and text editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика // Архивъ внутренней медицины. 2016. Т. 6, № 3. С. 30–35. doi: [10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35](https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35)
- Михин И.В., Кухтенко Ю.В., Доронин М.Б. Холецистэктомия: эволюция лапароскопического доступа // Эндоскопическая хирургия. 2015. Т. 21, № 1. С. 42–60. doi: [10.17116/endoskop201521142-60](https://doi.org/10.17116/endoskop201521142-60)
- Буеверов А.О. Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде // Медицинский Совет. 2020. № 15. С. 90–95. doi: [10.21518/2079-701X-2020-15-90-95](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-90-95)
- Горбунова К.А., Кондакова Ю.В., Стяжкина С.Н. Постхолецистэктомический синдром // Modern Science. 2020. № 11-1. С. 151–157.
- Жирков И.И., Гордиенко А.В., Павлович И.М., и др. Диагностика фиброза печени: акцент на эластографию // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 10. С. 72–81. doi: [10.31146/1682-8658-ecg-194-10-72-81](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-72-81)
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз // Лечащий врач. 2017. № 3. С. 77.
- Силина Е.В., Ступин В.А., Орлова А.С., и др. Дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии (обзор) // Справочник врача общей практики. 2015. № 10. С. 17–22.
- Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гастроэнтерологии. СПб., 1995.
- Маньяков А.В., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Возможности профилактики неалкогольной жировой болезни печени после холецистэктомии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. № 1. С. 92–92б.
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ухова М.В., и др. Современный взгляд на значение холецистэктомии в прогнозе пациента с неалкогольной жировой болезнью печени: алгоритм наблюдения и терапевтические подходы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, № 6. С. 438–445. doi: [10.32364/2587-6821-2021-5-6-438-445](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-438-445)
- Винник Ю.С., Серова Е.В., Миллер С.В., и др. Диагностические критерии дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии // Анналы хирургии. 2012. № 6. С. 5–9.
- Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А., и др. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. Т. 21, № 3. С. 28–34.
- Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., и др. Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии // Медицинский алфавит. 2020. № 30. С. 11–17. doi: [10.33667/2078-5631-2020-30-11-17](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-11-17)
- Kleiner D.E., Brunt E.M., van Natta M., et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2005. Vol. 41, No. 6. P. 1313–1321. doi: [10.1002/hep.20701](https://doi.org/10.1002/hep.20701)
- Permutt Z., Le T.-A., Peterson M.R., et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease — MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2012. Vol. 36, No. 1. P. 22–29. doi: [10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x)
- Аллахвердиева Я.С., Воробьев С.В., Минеев Н.И. Современные возможности магнитно-резонансных технологий в диагностике ожирения печени // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 4. С. 695–700. doi: [10.14300/mnnc.2018.13140](https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13140)
- Леушина Е.А. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография при абдоминальной боли у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди // Российский журнал боли. 2021. Т. 19, Suppl. С. 54.
- Буеверов А.О., Рощина К.М., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 6. С. 32–38. doi: [10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38](https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38)
- Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 24. С. 54–63. doi: [10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63](https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63)

20. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21, № 3. С. 62–69. doi: [10.17116/profmed201831262](https://doi.org/10.17116/profmed201831262)
21. Савельев В.С., Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: Боргес; 2011.
22. Хохлачева Н.А., Сергеева Н.Н., Вахрушев Я.М. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни // Архивъ внутренней медицины. 2016. Т. 6, № 1. С. 34–39. doi: [10.20514/2226-6704-2016-6-1-34-39](https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-34-39)
23. Зефилов Т.Д. Новый взгляд на механизмы возрастных изменений сердечного ритма // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. Т. 131, № 6. С. 612–616.
24. Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: новый взгляд на старые взаимоотношения // Фарматека. 2018. № S3. С. 68–75. doi: [10.18565/pharmateca.2018.s3.68-74](https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s3.68-74)
25. Лялюкова Е.А., Ливзан М.А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике // Лечащий врач. 2013. № 1. С. 61–66.
26. Ляпина М.В., Вахрушев Я.М. Значение пристеночной микробиоты тонкой кишки в нарушении энтерального переваривания и всасывания при метаболическом синдроме // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 11. С. 37–42. doi: [10.26442/00403660.2019.11.000300](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.11.000300)
27. Буверов А.О. Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 8. С. 93–97. doi: [10.26442/20751753.2019.8.190503](https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190503)
28. Tang A., Tan J., Sun M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis // Radiology. 2013. Vol. 267, No. 2. P. 422–431. doi: [10.1148/radiol.12120896](https://doi.org/10.1148/radiol.12120896)
29. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation // World Health Organization Technical Report Series. 2000. Vol. 894. P. i–xii, 1–253.

REFERENCES

1. Vakhrushev JM, Khokhlaчева NA. Gallstone disease: epidemiology, risk factors, clinical features, prevention. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(3):30–5. (In Russ). doi: [10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35](https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-30-35)
2. Mikhin IV, Kukhtenko YuV, Doronin MB. Cholecystectomy: evolution of laparoscopic approach. *Endoscopic Surgery*. 2015;21(1):42–60. (In Russ). doi: [10.17116/endoskop201521142-60](https://doi.org/10.17116/endoskop201521142-60)
3. Bueverov AO. Sphincter of Oddi dysfunction in the post-cholecystectomy period. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(15):90–5. (In Russ). doi: [10.21518/2079-701X-2020-15-90-95](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-15-90-95)
4. Gorbunova KA, Kondakova YuV, Styazhkina SN. Postcholeцист-эктомический синдром. *Modern Science*. 2020;(11–1):151–7. (In Russ).
5. Zhirkov II, Gordienko AV, Pavlovich IM, et al. Diagnosis of liver fibrosis: an emphasis on elastography. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(10):72–81. (In Russ). doi: [10.31146/1682-8658-ecg-194-10-72-81](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-72-81)
6. Mekhtiev SN, Mekhtieva OA. Cholelithiasis and non-alcohol fat hepatic disease: combination and forecast. *Lechashchiy Vrach*. 2017;(3):77. (In Russ).
7. Silina EV, Stupin VA, Orlova AS, et al. Sphincter of Oddi dysfunction after cholecystectomy (review). *Spravochnik Vracha Obshchej Praktiki*. 2015;(10):17–22. (In Russ).
8. Batskov SS. *Ul'trazvukovoy metod issledovaniya v gastroenterologii*. Saint-Petersburg; 1995. (In Russ).
9. Man'yakov AV, Radchenko VG, Seliverstov PV. Vozmozhnosti profilaktiki nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni posle kholetsist-ektomii. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;(1):92–92b. (In Russ).
10. Mekhtiev SN, Mekhtieva OA, Ukhova MV, et al. Modern view of the importance of cholecystectomy in the prognosis of a patient with non-alcoholic fatty liver disease: follow-up algorithm and therapeutic approaches. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):438–45. (In Russ). doi: [10.32364/2587-6821-2021-5-6-438-445](https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-6-438-445)
11. Vinnik YuS, Serova EV, Miller SV, et al. Diagnostic aids of sphincter of Oddi dysfunction after cholecystectomy. *Annaly Hirurgii*. 2012;(6):5–9. (In Russ).
12. Pantsyrev YuM, Shapoval'yants SG, Chernyakevich SA, et al. Postcholecystectomy functional disorders of the sphincter of Oddi after. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2011;21(3):28–34. (In Russ).
13. Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS, et al. Decision support system for predicting metabolic risks in patients with comorbid non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease after cholecystectomy. *Medical Alphabet*. 2020;(30):11–7. (In Russ). doi: [10.33667/2078-5631-2020-30-11-17](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-11-17)
14. Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21. doi: [10.1002/hep.20701](https://doi.org/10.1002/hep.20701)
15. Permutt Z, Le T–A, Peterson MR, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease — MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(1):22–9. doi: [10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x)
16. Allahverdieva YaS, Vorob'ev SV, Mineev NI. Modern opportunities of magnetic-resonance technologies in diagnostics of the fatty live. *Medical News of the North Caucasus*. 2018;13(4):695–701. (In Russ). doi: [10.14300/mnnc.2018.13140](https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13140)
17. Leushina EA. Magnitno-rezonansnaya kholangiopankreatografiya pri abdominal'noy boli u patsiyentov s disfunktsiyey sfinktera Oddi. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(Suppl):54. (In Russ).
18. Buyeverov AO, Roshchina KM, Bogomolov PO. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a New Look at Aspects of Comorbidity. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(6):32–8. (In Russ). doi: [10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38](https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38)
19. Vinnitskaya YeV, Sandler YuG, Bordin DS. The New Paradigm of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Phenotypic Diversity of Metabolically Associated Fatty Liver Disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(24):54–63. (In Russ). doi: [10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63](https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63)
20. Nikonov EL, Aksenov VA. Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *The Russian Journal*

- of *Preventive Medicine*. 2018;21(3):62–9. (In Russ). doi: [10.17116/profmed201831262](https://doi.org/10.17116/profmed201831262)
21. Savel'yev VS, Petukhov VA. *Zhelchnokamennaya bolezn' i sindrom narushennogo pishchevareniya*. Moscow: Borges; 2011. (In Russ).
22. Hohlacheva NA, Sergeeva NN, Vahrushev YM. Age and gender peculiarities of development of gallstone disease. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(1):34–9. (In Russ). doi: [10.20514/2226-6704-2016-6-1-34-39](https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-34-39)
23. Zefirov TD. Novyy vzglyad na mekhanizmy vozrastnykh izmeneniy serdechnogo ritma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2001;131(6) 612–6. (In Russ).
24. Seliverstov PV, Skvortsova TE, Sitkin SI, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a new view on old relationships. *Farmateka*. 2018;(S3):68–75. (In Russ). doi: [10.18565/pharmateka.2018.s3.68-74](https://doi.org/10.18565/pharmateka.2018.s3.68-74)
25. Lyalyukova EA, Livzan MA. Dysfunction of Oddi sphincter and the syndrome of excess increase in the intestine. *Lechashchiy Vrach*. 2013;(1):61–6. (In Russ).
26. Lyapina MV, Vakhrushev YaM. The value of mucosal small intestine microbiota in digestion and absorption disorders in metabolic syndrome. *Therapeutic Archive*. 2019;91(11):37–42. (In Russ). doi: [10.26442/00403660.2019.11.000300](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.11.000300)
27. Bueverov AO. Cholecystectomy as a risk factor of non-alcoholic fatty liver disease progression. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):93–7. (In Russ). doi: [10.26442/20751753.2019.8.190503](https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190503)
28. Tang A, Tan J, Sun M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology*. 2013;267(2):422–31. doi: [10.1148/radiol.12120896](https://doi.org/10.1148/radiol.12120896)
29. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.

ОБ АВТОРАХ

Амбарцумян Александр Рафаелович:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9689-6929>;

eLibrary SPIN: 5403-8181, e-mail: ambartsumyan_al@mail.ru

Чумак Борис Анатольевич, к.м.н.:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5310-0812>;

eLibrary SPIN: 1973-6961; e-mail: borchum07@yandex.ru

***Дерягина Лариса Евгеньевна, д.м.н., профессор:**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5522-5950>;

eLibrary SPIN: 6606-6628; e-mail: lderyagina@mail.ru

Бацков Сергей Сергеевич, д.м.н. профессор:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8196-3831>;

eLibrary SPIN: 8914-2094; e-mail: rokotyanskaya.ea@mail.ru

Пятибрат Елена Дмитриевна, д.м.н.:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4070-5374>;

eLibrary SPIN: 9463-7160; e-mail: e5brat@yandex.ru

AUTHOR'S INFO

Aleksandr R. Ambartsumyan, MD:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9689-6929>;

eLibrary SPIN: 5403-8181, e-mail: ambartsumyan_al@mail.ru

Boris A. Chumak, MD, Cand. Sci. (Med.):

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5310-0812>;

eLibrary SPIN: 1973-6961; e-mail: borchum07@yandex.ru

***Larisa E. Deryagina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor:**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5522-5950>;

eLibrary SPIN: 6606-6628; e-mail: lderyagina@mail.ru

Sergey S. Batskov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8196-3831>;

eLibrary SPIN: 8914-2094; e-mail: rokotyanskaya.ea@mail.ru

Elena D. Pyatibrat, MD, Dr. Sci. (Med.):

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4070-5374>;

eLibrary SPIN: 9463-7160; e-mail: e5brat@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author