https://doi.org/10.17816/PED10299-109

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

© К.К. Мирчук, Д.И. Василевский, К.А. Анисимова, Л.И. Давлетбаева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Мирчук К.К., Василевский Д.И., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Метаболические эффекты бариатрических операций // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 99–109. https://doi.org/10.17816/PED10299-109

Поступила: 12.02.2019 Одобрена: 14.03.2019 Принята к печати: 22.04.2019

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое рецидивирующее пожизненное заболевание, имеющее тенденцию к прогрессированию. По данным ВОЗ, в настоящее время около 60 % населения экономически развитых стран имеет избыточную массу тела, 25–30 % — ожирение. Россия находится на пятом месте в мире по распространенности ожирения и избыточной массы тела, уступая лишь Соединенным Штатам Америки, Мексике, Венгрии и Шотландии. По данным НИИ питания РФ, в Северо-Западном регионе избыточной массой тела страдают 29,7 % женщин и 18,5 % мужчин. К ассоциированным с ожирением заболеваниям относятся атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гормональные расстройства, некоторые онкологические заболевания и др. Пропорционально росту числа страдающих ожирением лиц увеличивается и распространенность связанных с избыточной массой тела патологических состояний. Подавляющее большинство — 95 % страдающих ожирением людей — умирает от причин, непосредственно связанных с избыточной массой тела. Продолжительность жизни больных избыточным весом сокращается на 10–20 лет в зависимости от возраста, в котором начинает развиваться ожирение, и тяжести ожирения. Эффективность имеющихся на сегодняшний день в арсенале медицины консервативных способов коррекции состояний, ассоциированных с избыточной массой тела, невелика в силу сложности воздействия на их основную причину — излишний вес. В статье изложены современные представления о механизмах действия, гормональных и метаболических эффектах основных видов бариатрических операций. Показана высокая долгосрочная эффективность хирургического лечения ассоциированных с ожирением нарушений липидного и углеводного обмена, артериальной гипертензии.

Ключевые слова: дислипидемия; сахарный диабет; артериальная гипертензия; атеросклероз; хирургическое лечение; бариатрическая хирургия.

BARIATRIC SURGERY METABOLIC EFFECTS

© K.K. Mirchuk, D.I. Vasilevskiy, K.A. Anisimova, L.I. Davletbaeva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Mirchuk KK, Vasilevskiy DI, Anisimova KA, Davletbaeva LI. Bariatric surgery metabolic effects. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2019;10(2):99-109. https://doi.org/10.17816/PED10299-109

Received: 12.02.2019 Revised: 14.03.2019 Accepted: 22.04.2019

Obesity is considered now as a chronic relapsing lifelong disease, with a tendency to progression. According to the WHO, it present about 60% of the population of economically developed countries is overweight, 25-30% – is obesity. Russia is in fifth place in the world in the prevalence of obesity and overweight, being second only to the United States, Mexico, Hungary and Scotland. According to the Research Institute of Nutrition in the North-West region of the Russian Federation, 29.7% of women and 18.5% of men are overweight. Associated with obesity diseases include atherosclerosis, type 2 diabetes, hypertension, coronary heart disease, hormonal disorders, some cancers, etc. In proportion to the number of obese people increases and the incidence of pathological conditions associated with overweight. The vast majority of 95% of obese people die from causes directly related to overweight. The life expectancy of patients with overweight is reduced by 10-20 years, depending on the age of development and severity of obesity. The effectiveness of the conservative methods of correction associated with overweight in the arsenal of medicine today is low due to the complexity of the impact on their main cause – overweight. The article presents modern ideas about the mechanisms of action, hormonal and metabolic effects of the main types of bariatric operations. High long-term efficacy of surgical treatment of obesity-associated disorders of lipid and carbohydrate metabolism, arterial hypertension has been shown.

Keywords: dyslipidemia; arterial hypertension; diabetes mellitus; atherosclerosis; surgical treatment; bariatric surgery.

Механизмы развития дислипидемии при ожирении включают в себя изменение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, вследствие чего замедляется распад липопротеинов, богатых триглицеридами, развивается гипертриглицеридемия. Это, в свою очередь, приводит к обогащению триглицеридами липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛПНП. Высокая концентрация в крови ремнантов хиломикронов и триглицеридов нарушает синтез аполипопротеина AI — основного транспортного белка ЛПВП, что ведет к снижению в крови концентрации антиатерогенных ЛПВП. Избыточное поступление свободных жирных кислот (СЖК) в печень способствует усилению синтеза триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и аполипопротеина B [8, 11].

Таким образом, дислипидемия при абдоминально-висцеральном ожирении характеризуется повышением уровня СЖК, гипертриглицеридемией, снижением уровня антиатерогенных ЛПВП, повышением концентрации атерогенных ЛПНП, увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП, повышением уровня аполипротеина B, увеличением коэффициента атерогенности, выраженным постпрандиальным подъемом уровня липопротеинов, богатых триглицеридами. При этом наиболее частым вариантом дислипидемии при ожирении и/или метаболическом синдроме является так называемая липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышения фракции мелких плотных частиц ЛПНП. Наличие данного комплекса у пациентов без сахарного диабета 2-го типа повышает риск развития коронарной болезни сердца в 35 раз [3, 11].

Изложенные соображения определяют исключительную важность устранения сопутствующей ожирению атерогенной дислипидемии наряду с коррекцией массы тела [8–10].

Результаты влияния бариатрических операций на липидный спектр крови продемонстрировали весьма благоприятные изменения последнего в послеоперационном периоде. Так, еще в 70-е гг. прошлого века был установлен отчетливый гиполипидемический эффект одной из первых бариатрических операций — еюноилеошунтирования [17]. Отдаленные результаты данной операции показали выраженное (на 30–50 %) и стойкое (до 20 и более лет) снижение в крови уровней холестерина, триглицеридов, аполипопротеина B; повышение (на 10–25 %) концентрации аполипопротеина AI, ХС ЛПВП и нормализацию холестеринового коэффициента атерогенности [9, 10]. При этом операция приводила к нормализации липидного спектра крови у подавляющего большинства пациентов (рис. 1) [9, 10].

Отчетливый гиполипидемический эффект данной операции обусловлен выраженным ограничением абсорбции жиров, желчных кислот и экзогенного холестерина вследствие выключения из пищеварения около 90 % тощей и подвздошной кишок. При этом потеря желчных кислот из печеночного цикла вызывала усиленное использование гепатоцитами эндогенного холестерина для синтеза желчных кислот. Таким образом, уменьшение всасывания экзогенного ХС и интенсификация использования эндогенного холестерина для синтеза желчных кислот обеспечивала значительное и стабильное снижение концентрации ХС в крови за счет атерогенных его фракций (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП). К снижению уровня триглицеридов в крови приводила, с одной стороны, мальабсорбция жиров, с другой — усиление процессов катаболизма триглицеридов после операции [8–10].

Со временем на смену еюноилеошунтированию для лечения ожирения и ассоциированных с ним метаболических нарушений пришли гастроогра-

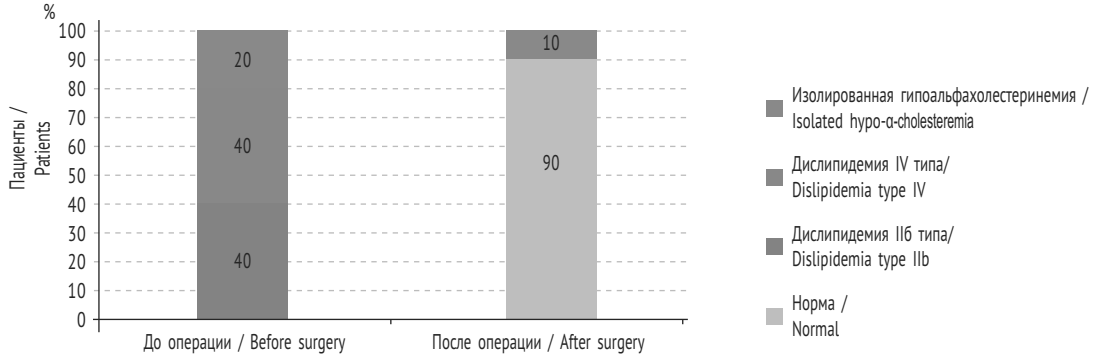


Рис. 1. Динамика фенотипов дислипидемии после операции еюноилеошунтирования
Fig. 1. The dynamics of dyslipidemia phenotypes after jejunoileal bypass

ничительные (бандажирование желудка, гастропластика, продольная резекция желудка и др.) и комбинированные (желудочное и билиопанкреатическое шунтирование) операции. Все перечисленные методики в большей или меньшей степени влияют на показатели липидного обмена [8].

В результате изучения влияния бариатрических операций с различными механизмами действия на течение дислипидемии была установлена меньшая эффективность рестриктивных вмешательств по сравнению с комбинированными и мальабсорбтивными методиками [13].

Бандажирование желудка практически не изменяет уровень ХС в крови, в то время как концентрация триглицеридов снижается на 20–30 %. Однако уже через три года после операции достигнутый гиполипидемический эффект зачастую нивелируется. Продольная резекция желудка оказывает более выраженное воздействие на липидный обмен. В клинических исследованиях в первый год после операции отмечается снижение ХС и триглицеридов в среднем на 30 %. Однако через год после продольной резекции желудка уровень ХС в крови вновь повышается. Причем у мужчин с исходной гиперхолестеринемией данный феномен наблюдается чаще. Таким образом, методики с сугубо рестриктивным механизмом действия менее оправданы у пациентов с ожирением и сопутствующей дислипидемией [8, 13, 23].

Комбинированные операции, при которых дополнительно к уменьшению желудка частично выключают из пищеварения тонкую кишку с изменением естественного пассажа пищеварительных соков (желудочное и билиопанкреатическое шунтирование), напротив, оказывают отчетливый гиполипидемический эффект. Этот эффект обусловлен значительным уменьшением объема желудка, уменьшением длины функционирующей тонкой кишки и отведением пищеварительных соков (желчи и панкреатического сока). Перечисленные механизмы ограничивают объем поступающей пищи и абсорбцию нутриентов, в первую очередь жиров и экзогенного холестерина [8, 13, 23].

Следует отметить, что гиполипидемический эффект после комбинированных бариатрических операций является выраженным и стабильным. После желудочного шунтирования снижение в крови уровней ХС и триглицеридов составляет 30–40 %. Данное системное действие операции сохраняется в течение длительного срока послеоперационного наблюдения [13].

Еще более выраженная коррекция показателей липидного обмена наблюдается после билиопанкреатического шунтирования. Уже с первого месяца после операции концентрация в крови ХС и триглицеридов в крови плавно уменьшается, и через год снижение уровня холестерина и триглицеридов составляет соответственно 35–40 и 60–65 % от дооперационного. При этом в течение длительного срока наблюдения статистически значимых колебаний данных показателей обмена липидов не отмечается [8, 13, 14, 23].

Сходные результаты билиопанкреатического шунтирования в устранении дислипидемии получены и в других исследованиях. Нормализация показателей липидного спектра крови и достижение целевых уровней ХС и триглицеридов после данной операции наступает в 100 % случаев в течение пятилетнего срока наблюдения (рис. 2, 3) [5].

Снижение после бариатрических операций уровня ХС в крови за счет ХС ЛПНП с одновременным увеличением концентрации ХС ЛПВП

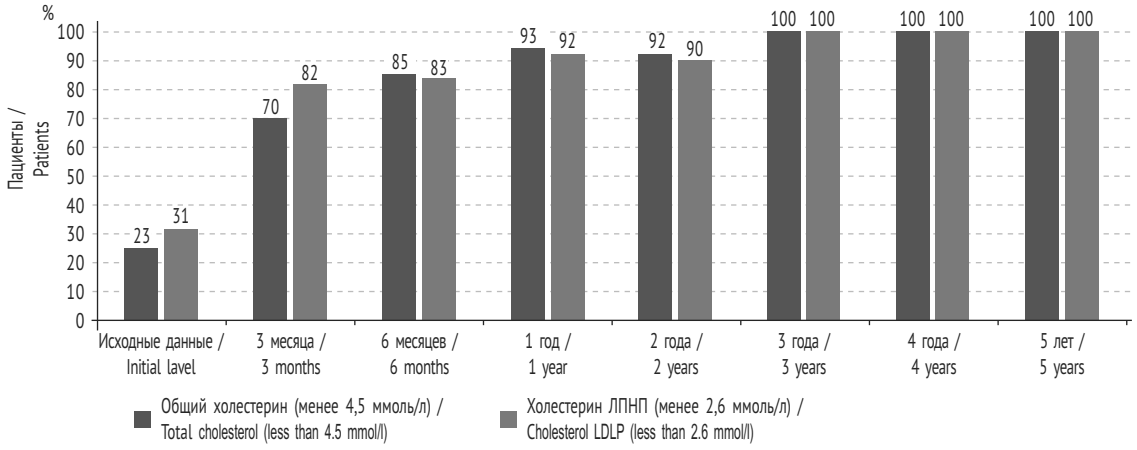


Рис. 2. Достижение целевых показателей общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) после билиопанкреатического шунтирования (% пациентов)

Fig. 2. Achievement of target levels of TH and LDL-C after biliopancreatic diversion (% of patients)

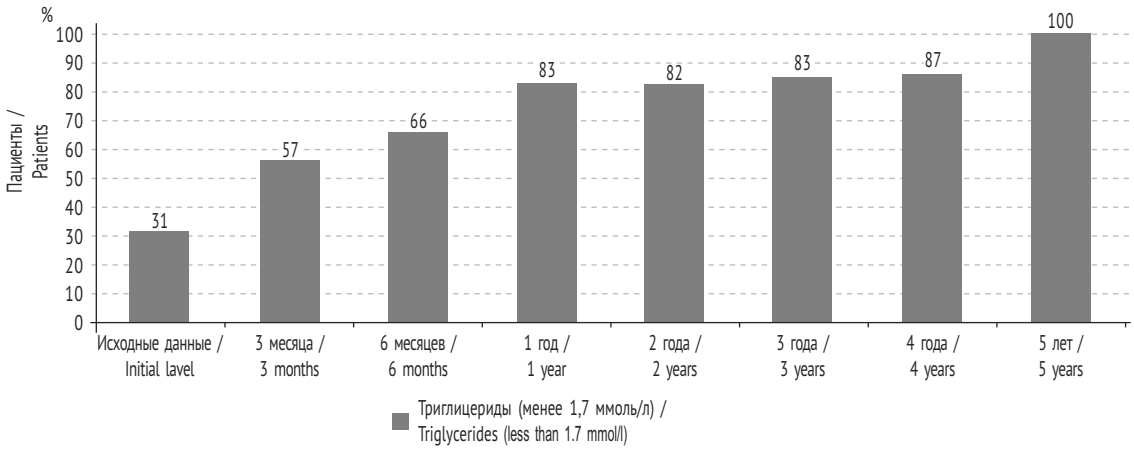


Рис. 3. Достижение целевых показателей общих триглицеридов после билиопанкреатического шунтирования (% пациентов)

Fig. 3. Achievement of target levels of TG after biliopancreatic diversion (% of patients)

свидетельствует об уменьшении притока ХС в периферические ткани, в том числе и в сосудистую стенку. Данное обстоятельство имеет исключительно большое значение для предотвращения развития или стабилизации атеросклеротического процесса [8, 9, 11].

Следует отметить, что устранение дислипидемии является одним из ключевых лечебных воздействий в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Известны результаты исследования Lipid Research Clinics Program (1984), посвященного изучению частоты инфаркта миокарда при снижении холестерина в крови с помощью одного из первых гипохолестеринемических препаратов — холестирамина. В проекте был определен ставший уже классическим усредненный клинический эффект гипохолестеринемического воздействия: 1 % снижения ХС ЛПНП приводит к 2 % снижению риска возникновения инфаркта миокарда [8, 9, 11].

Триумфальные результаты были получены в 1994 г. в известном исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S), оценивавшем влияние другого антихолестеринового препарата — симвастатина — на выживаемость больных ишемической болезнью сердца. Данный проект продемонстрировал уменьшение общего числа смертей на 30 % и случаев летальности от коронарных нарушений на 40 % под влиянием длительного (более 5 лет) снижения уровня общего холестерина и ХС ЛПНП [11].

Ответы на многие клинические и теоретические вопросы проблемы атеросклероза были получены в 90-е гг. прошлого века на основании ангиографических данных у пациентов, получавших терапию статинами. В серии исследований было показано, что атеросклероз представляет собой непрерывно прогрессирующий системный патологический процесс. Снижение концентрации атерогенных липидов в крови приводит к стабилизации (замедлению или прекращению прогрессирования) и даже обратному развитию атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. Регресс проявлений заболевания в сосудах одного органа или системы сопровождается признаками уменьшения выраженности в других. Однако для получения клинически значимого эффекта требуется значительное время — не менее двух лет [8, 9, 11].

Аналогичные результаты демонстрируют и исследования, основанные на данных позитронной эмиссионной томографии. Снижение уровня холестерина в крови уже в первые месяцы — еще до зафиксированного уменьшения суживающих сосуд атеросклеротических бляшек — вызывает улучшение функции пораженной артерии, наблюдается увеличение интенсивности кровотока в ответ на введение дипиридамола [11].

Еще одним механизмом улучшения клинического течения заболеваний, обусловленных атеросклерозом, под воздействием гиполипидемической терапии следует считать восстановление физиологических реологических свойств крови, нормализацию функции тромбоцитов и уменьшение «тромботического потенциала» [8, 9, 11].

Самостоятельным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза у больных ожирением является сахарный диабет — один из компонентов метаболического синдрома. В ряде клинических исследований было показано, что у больных с подтвержденным при ангиографии коронарным атеросклерозом существует корреляция между тяжестью изменения сосудов и степенью резистентности к инсулину [8, 11].

В 70–80 % случаев сахарный диабет 2-го типа развивается на фоне избыточной массы тела. Одним из связующих звеньев метаболического синдрома служит инсулинорезистентность (ИР) и адаптивная гиперинсулинемия (ГИ). В механизме развития ИР имеет значение наличие ожирения, которое может стимулировать возникновение ГИ, гипергликемии и ИР несколькими путями [1, 4, 8].

Свободные жирные кислоты, попадающие в кровоток из адипоцитов жировой ткани, блокируют ингибирующий эффект инсулина на процесс глюконеогенеза, замедляют метаболизм инсулина в печени, тормозят сигналы инсулина в мышечной ткани. Кроме того, адипоциты секретируют большое количество биологически активных веществ, обладающих системными эффектами на обмен углеводов. Цитокины (TNF-α, TNF-β, ИЛ-6) снижают чувствительность клеток к инсулину. Лептин — гормон, уменьшающий чувство голода, в печени активизирует PEPCK-фермент, ограничивающий скорость глюконеогенеза. Кроме того, лептин оказывает в жировых клетках аутокринное действие и тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы. Резистин, в свою очередь, угнетает инсулин-опосредованный захват глюкозы тканями-мишенями и участвует в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, что имеет значение для процессов атерогенеза [1, 2, 6].

Повышение концентрации глюкозы в крови способствует развитию атеросклеротического поражения стенки сосудов за счет индуцированной вазоконстрикции, воспалительных изменений стенки артерий и тромбоза. Гипергликемия сопровождается повышением скорости аутоокисления глюкозы с последующим увеличением количества свободных радикалов и развитием окислительного стресса, который представляет собой нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты и сопровождается ИР. При сахарном диабете 2-го типа повышается образование свободных радикалов, которые, будучи высокореактивными нестабильными химическими соединениями, повреждают сосудистую стенку. Вследствие повышения их концентрации в избыточном количестве образуются продукты перекисного окисления липидов, которые оказывают цитотоксическое действие на мембраны эритроцитов и лизосом клеток эндотелия. Конечные продукты перекисного окисления липидов ингибируют простациклин, вызывая агрегацию тромбоцитов и тромбообразование, а также повышают синтез тромбоксанов, способствующих прилипанию тромбоцитов к клеткам эндотелия, что нарушает микроциркуляцию и инициирует процесс образования атероматозных бляшек. Инсулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа приводит к диффузной генерализованной дисфункции сосудистого эндотелия вследствие резкого снижения синтеза оксида азота (NO). Оксид азота, являясь базовым фактором антиатерогенеза, блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии моноцитов и тромбоцитов, обладает антиагрегантными свойствами, уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Кроме того, NO участвует в модуляции высвобождения вазоактивных медиаторов, блокировании окисления ЛПНП, ингибирует экспрессию провоспалительных генов сосудистой стенки. Так как NO-продуцирующая функция эндотелия наиболее уязвима, благоприятное антиатерогенное действие NO нивелируется. Исулинорезистентность при сахарном диабете 2-го типа нарушает процесс фибринолиза путем стимуляции синтеза ингибитора активатора плазминогена, а также за счет повышения других прокоагулянтных факторов, фибриногена, фактора Виллебрандта, фактора X. Кроме того, имеют значение повышенная склонность тромбоцитов и эритроцитов к агрегации, обусловленная недостатком NO, увеличение вязкости крови, гиперфибриногенемия, увеличивающие возможности тромбообразования [1, 3].

При сахарном диабете 2-го типа отмечается высокий уровень маркеров воспаления, способствующих развитию и прогрессированию атеросклероза у больных ожирением. При этом дисфункция эндотелия и снижение биологической активности NO предопределяют активность воспалительного процесса, а значит, и атерогенез. Важную роль в этом процессе играет повышение концентрации глюкозы в крови, оказывающее стимулирующее действие на пролиферацию гладкомышечных миоцитов и сенсибилизацию клеток эндотелия к митогенному влиянию различных ростовых факторов. Следует отметить, что в условиях окислительного стресса перекисному окислению подвергаются липиды и фосфолипиды артериальной стенки, из-за чего изменяются их структура и физико-химические свойства, а также иммунологические особенности этих соединений. Кроме того, высокая концентрация глюкозы в крови приводит к гликозилированию липопротеинов и появлению модифицированных (измененных) ЛПНП. В результате перекисно-модифицированные и гликозилированные ЛПНП распознаются макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками как чужеродные. Их начинают интенсивно поглощать макрофаги, что приводит к массивному накоплению в цито-

плазме макрофагов эфиров холестерина и появлению большого числа липидных вакуолей, столь характерных для пенистых клеток, вследствие чего инициируются процессы гуморального иммунитета и выработка специфических аутоантител [1, 11].

Помимо макрофагов, измененные ЛПНП могут захватываться гладкомышечными клетками артерий путем нерегулируемого эндоцитоза, после чего они также превращаются в пенистые клетки, что способствует образованию атеросклеротических бляшек. Следует также отметить, что одной из особенностей атеросклероза при сахарном диабете является частая встречаемость нестабильных, «взрывающихся» атеросклеротических бляшек, что обусловлено увеличением продукции макрофагами металлопротеиназ, способствующих разрушению коллагеновой покрышки атеросклеротической бляшки и ее разрыву [1, 3].

Таким образом, характерный для больных ожирением липидный профиль в виде описанной выше «липидной триады» при сахарном диабете 2-го типа и ИР дополняется появлением в крови качественно измененных гликозилированных ЛПНП с высокими атерогенными свойствами. Кроме того, большое значение имеет и высокое содержание в крови при сахарном диабете продуктов перекисного окисления липидов, что приводит к нарушению сосудистой функции, вазоконстрикции и повышению пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Все перечисленные аспекты влияния ИР и гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа являются составляющей частью атерогенеза. Дополняет эту картину характерная для сахарного диабета нестабильность атеросклеротических бляшек, приводящая к тромботическим осложнениям [1, 9, 11].

Изложенные соображения определяют исключительную актуальность коррекции нарушений углеводного обмена у больных ожирением во избежание атеросклеротического поражения сосудистого русла [8–10].

Высокая эффективность бариатрической хирургии в лечении пациентов с нарушениями углеводного обмена, ассоциированными с ожирением, продемонстрирована в огромном количестве клинических исследований и в настоящее время считается доказанной. Снижение избыточной массы тела на 60–90 % сопровождается ремиссией сахарного диабета 2-го типа у 75–98 % больных [5, 7, 8, 16, 21].

Следует отметить, что благоприятное воздействие бариатрических операций на углеводный обмен имеет несколько механизмов. После операций нормализация уровня глюкозы в крови происходит как вследствие улучшения функции β-клеток поджелудочной железы, так и в результате повышения чувствительности тканей к инсулину [16, 19].

Позитивное влияние на течение сахарного диабета оказывают не только мальабсорбтивные и комбинированные методики, но и операции с сугубо рестриктивным механизмом действия. После гастроограничительных операций улучшение показателей углеводного обмена наблюдается уже в течение первых двух недель после операции и обусловлено переводом пациентов на низкокалорийную диету. В дальнейшем, по мере ликвидации висцеральных жировых депо, развивается стойкая компенсация сахарного диабета 2-го типа. При этом степень компенсации обычно пропорциональна степени потери избыточной массы тела [12, 23].

При комбинированных операциях стойкая нормализация гликемии проявляется еще до значимого уменьшения массы тела за счет развития так называемого инкретинового эффекта [2, 4, 18].

Исследования гормональной активности желудочно-кишечного тракта и инкретинового эффекта расширили представления о механизмах действия различных бариатрических операций. Оказалось, что важную роль в достижении ремиссии сахарного диабета 2-го типа после бариатрических операций играют инкретины, в частности глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [2, 4].

ГИП синтезируется K-клетками проксимальных отделов тонкой кишки — двенадцатиперстной и тощей. Действие ГИП разнонаправленно у здоровых лиц и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. У здоровых людей ГИП стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина, действует как истинный инкретин, однако его экзогенное введение вызывает выброс глюкагона.

ГПП-1 обладает наибольшей активностью среди инкретинов. Он синтезируется в L-клетках дистальных отделов подвздошной кишки и в толстой кишке. ГПП-1 вызывает глюкозозависимую секрецию инсулина и подавление глюкагона, снижает моторику желудка, что способствует быстрому насыщению [2, 4, 16].

К гастроинтестинальным гормонам, влияющим на жировой и углеводный обмен, относится еще несколько пептидов. Среди них полипептид YY (PYY) — гормон, который продуцируется так же, как и ГПП-1, L-клетками подвздошной кишки. Следует отметить, что в проксимальном отделе тонкой кишки клетки секретируют ГПП-1 вместе с ГИП, а в дистальном отделе кишки ГПП-1 секретируется вместе с PYY [2, 4, 16].

Влияние различных типов бариатрических операций на уровни инкретинов различное. Так, после бандажирования желудка не отмечено увеличения постпрандиального уровня ГПП-1 и уровня PYY, поэтому снижение веса, инсулинорезистентности и улучшение показателей углеводного обмена после бандажирования желудка происходит более медленно и наступает через несколько месяцев после операции. Успех операции напрямую зависит от соблюдения пациентом рекомендаций по режиму и составу питания. Снижение веса приводит к коррекции гликемии, что наблюдается у 56,7 % пациентов, перенесших бандажирование желудка [2, 16].

Продольная резекция желудка отличается от других вариантов рестриктивных операций по влиянию на уровень гормонов, продуцируемых L-клетками кишечника, в частности PYY. После продольной резекции желудка отмечается повышение постпрандиального уровня PYY, сопоставимое с таковым после желудочного шунтирования Roux-en-Y. Данные изменения обусловлены тем, что после операции увеличивается скорость опорожнения желудка, что ускоряет доставку питательных веществ в дистальные отделы кишечника и усиливает стимуляцию расположенных там L-клеток [3, 23].

В литературе представлены данные как о повышении, так и о понижении уровня ГИП после гастрошунтирования и билиопанкреатического шунтирования, что требует дальнейших исследований. Снижение ГИП, вероятно, играет потенциально важную роль в поддержании потери избыточной массы тела после гастрошунтирования. При шунтирующих операциях исключение верхней части кишечника, где расположены K-клетки, продуцирующие ГИП, уменьшает их стимуляцию питательными веществами. В итоге это приводит к снижению уровня ГИП. Низкая концентрация ГИП может положительно влиять на степень потери массы тела. Показательны изменения уровня ГИП после билиопанкреатического шунтирования: при нагрузке глюкозой через месяц его концентрация в плазме крови снижается в несколько раз [2, 21, 23].

При желудочном шунтировании в варианте Roux-en-Y и билиопанкреатическом шунтировании восстановление показателей углеводного обмена происходит в среднем в 80,3 и 95,1 % случаев. Столь выраженный эффект может быть обусловлен быстрым попаданием питательных веществ в дистальный отдел подвздошной кишки и стимуляцией L-клеток слизистой оболочки с увеличением продукции ГПП-1, PYY, оксинтомодулина, ГПП-2 и других гормонов [5, 14, 18].

Помимо «инкретинового» эффекта в нормализации углеводного обмена большое значение имеет снижение абсорбции липидов и снижение концентрации свободных жирных кислот в портальной системе. Данный механизм известен и важен для преодоления инсулинорезистентности. Вероятно, именно этим обстоятельством объясняется более выраженный лечебный эффект билиопанкреатического шунтирования по сравнению с шунтированием желудка [8, 9].

В качестве самостоятельного фактора риска развития и прогрессирования атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа у больных с ожирением выступает и сама избыточная масса тела. В настоящее время жировая ткань рассматривается как самостоятельный эндокринный орган, вырабатывающий широкий спектр биологически активных веществ и гормонов — адипокинов. К наиболее важным относятся лептин, адипонектин, резистин, ангиотензин, фактор некроза опухолей-α (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и др. Выраженность метаболических нарушений у больных ожирением зависит не только и не столько от объема жировой ткани, сколько от гормональной активности клеток — адипоцитов [6, 8, 23].

Одним из первых открытых адипокинов был «гормон голода» — лептин.

Основная его функция заключается в обеспечении баланса между запасом жировой ткани, его расходом и потреблением пищи. Однако лептин обладает рядом других эффектов, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы: влияет на синтез оксида азота эндотелием, способствует накоплению реактивного кислорода, контролирует синтез эндотелина-1 в эндотелии, усиливает ангиогенез и кальцификацию клеток сосудистой стенки, потенцирует агрегацию тромбоцитов и стабилизирует образование тромбов [2, 6, 8].

Уровень лептина в крови существенно повышен при ожирении и положительно коррелирует с массой жировой ткани в организме. У большинства лиц с избыточной массой тела имеется лептинорезистентность, являющаяся результатом нарушения передачи сигнала от гормона или нарушения его проникновения через гематоэнцефалический барьер. Лептинорезистентность, в свою очередь, способствует развитию гиперинсулинемии и усугубляет инсулинорезистентность, влияет на развитие нарушений обмена глюкозы [1, 6, 8].

Результаты многих исследований демонстрируют несомненную роль лептина в атерогенезе. Доказано, что повышение уровня данного гормона вызывает уменьшение эластичности артериальных стенок. У пациентов с ангиографически подтверж-

денным атеросклерозом высокий уровень лептина служит прогностически неблагоприятным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений независимо от содержания в плазме крови липидов и С-реактивного белка [2, 7, 23, 25].

Высокая концентрация лептина обладает выраженным ангиогенным действием и способствует артериальным тромбозам, активируя лептиновые рецепторы тромбоцитов. Это свидетельствует о неблагоприятном влиянии высокой концентрации лептина на развитие сосудистых осложнений у больных ожирением [2, 7, 23, 25].

Еще одним продуктом, вырабатывающимся жировой тканью и играющим важную роль в атерогенезе, является адипонектин. Данный гормон продуцируется исключительно адипоцитами в период их дифференцировки, и его секреция стимулируется инсулином. Адипонектин повышает захват глюкозы периферическими тканями; стимулирует окисление жирных кислот в мышцах, усиливает экспрессию белков, участвующих в метаболизме липидов. Концентрация адипонектина в сыворотке крови уменьшается при ожирении и инсулинорезистентности [2, 6].

Гипоадипонектинемия представляет собой фактор риска развития ИР и сахарного диабета 2-го типа. Антиатеросклеротическое действие адипонектина включает в себя стимуляцию пролиферации эндотелия, ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, подавление трансформации моноцитов-макрофагов в пенистые клетки, ингибирование активности транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-B) в эндотелии, стимуляцию активности и экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [2, 6].

Резистин, получивший свое название вследствие того, что при внутривенном введении этого протеина у мышей развивалась ИР, также является гормоном жировой ткани. По данным ряда исследований, уровень резистина выше у лиц с ожирением, ИР, сахарным диабетом 2-го типа. При этом его концентрация в крови положительно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и объемом висцеральной жировой ткани, индексами ИР и другими маркерами метаболического синдрома [6].

Таким образом, висцеральное ожирение сопровождается нарушением баланса многих гормонов жировой ткани, которые вносят весомый вклад в развитие ИР, сахарного диабета и артериальной гипертензии. Все перечисленные факторы в итоге влияют на процесс атерогенеза, развитие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [2, 7, 20, 23, 25].

После всех без исключения бариатрических операций на фоне потери массы тела отмечается снижение концентрации лептина и резистина, повышение уровня адипонектина. Многочисленные исследования позволяют заключить, что нормализация уровня адипоцитокинов в большей степени зависит от снижения массы тела, а не от типа операции. Нормализация уровня гормонов жировой ткани после бариатрических операций снижает риск атеросклеротического поражения сосудистого русла, риск развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [2, 7, 20, 23, 25].

Артериальная гипертензия, так же как и нарушения углеводного и липидного обменов, относится к ассоциированным с избыточной массой тела патологическим состояниям. Повышение массы тела на 10 % приводит к повышению систолического и диастолического артериального давления (АД) на 5 мм рт. ст., повышает риск смерти от инсульта и инфаркта миокарда [8, 24].

Следует отметить, что систолическая дисфункция при ожирении может выступать независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза. Ожирение вызывает повышение объема циркулирующей крови, увеличение периферического сосудистого сопротивления, что в итоге повышает АД и нагрузку на левый желудочек сердца. Это, в свою очередь, служит причиной их компенсаторной гипертрофии. С течением времени нагрузка объемом и/или давлением приводит к дилатации левого желудочка, его эксцентрической гипертрофии, прогрессирующей систолической и диастолической дисфункции. Позднее присоединяется клиника дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [8, 24].

Важную роль в развитии артериальной гипертензии могут играть вырабатываемые жировой тканью биологически активные вещества. Адипоциты секретируют рилизинг-факторы минералокортикоидов, усиливающих продукцию альдостерона надпочечниками [8, 24].

В свою очередь, артериальная гипертензия является одним из ведущих и самостоятельных факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза. Влияние артериальной гипертензии на процесс атерогенеза происходит за счет повышения проницаемости сосудистой стенки, гиперплазии интимы артерий, спастических сокращений артерий, а также активации свертывающих и угнетению противосвертывающих систем крови. Однако ключевым фактором атеросклеротического изменения сосудистой стенки служит развитие эндотелиальной дисфункции. Возникает порочный круг: эндотелиальная дисфункция приводит к развитию патологии всей сердечно-сосудистой

системы, которая усугубляет повреждение эндотелия [8, 24].

Нормализация массы тела является основным компонентом в лечении артериальной гипертензии у больных ожирением. Стойкое уменьшение массы тела на 1 кг сопровождается снижением систолического АД на 1,5–3 мм рт. ст., диастолического — на 1–2 мм рт. ст. [8, 24].

Механизм гипотензивного эффекта бариатрических операций в первую очередь связан со снижением массы тела, приводящим к уменьшению объема циркулирующей крови и периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, устранение эндотелиальной дисфункции и гипертонуса артериального русла после бариатрических операций способствует нормализации уровня липидов в крови и баланса гормонов жировой ткани. Как показано в многочисленных исследованиях, все бариатрические операции позитивно влияют на динамику АД в послеоперационном периоде [9, 20, 22–24].

Доказанная в клинических исследованиях стабилизация АД происходит после всех без исключения бариатрических оперативных вмешательств. Так, еюноилеошунтирование позволяет добиться ремиссии артериальной гипертензии у 45–50 % пациентов. Регулируемое бандажирование желудка у больных с ИМТ 35–45 кг/м^2 приводит к восстановлению физиологических показателей АД в 43–51 % наблюдений. Продольная резекция желудка у больных с ИМТ 35–45 кг/м^2 и артериальной гипертензией позволяет достичь нормализации уровня артериального давления в 60–70 % случаев [9, 22, 24].

Шунтирование желудка при ИМТ 35–60 кг/м^2 приводит к восстановлению естественных значений АД у 60–70 % пациентов. Билиопанкреатическое шунтирование позволяет достичь ремиссии данного заболевания в 75–85 % случаев [8, 14, 20, 24].

Представленные данные дают возможность рассматривать бариатрическую хирургию в качестве эффективного инструмента лечения артериальной гипертензии у лиц с избыточной массой тела, в том числе резистентной к терапии медикаментозными препаратами. Значительное и стойкое снижение АД, в свою очередь, является средством первичной и вторичной профилактики атеросклероза [8, 14, 20, 24].

С помощью нормализации углеводного и липидного обменов, редукции артериальной гипертензии, снижения массы тела удается достичь стойкой ремиссии или стабилизации течения ассоциированных с ожирением заболеваний. По данным проспективных исследований, пациенты с ишемической болезнью сердца после бариатрических операций отмечают значительное снижение частоты и силы приступов стенокардии, уменьшение количества принимаемых нитратов, вплоть до полного отказа от них. При облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей наблюдается уменьшение интенсивности перемежающейся хромоты, увеличение двигательной активности пациентов [9, 10, 24].

Клиническое улучшение данных заболеваний обусловлено делипидизацией атеросклеротических бляшек и, как следствие, регрессией или стабилизацией атеросклеротического поражения сосудистого русла после выраженного и многолетнего снижения атерогенных фракций липидов в крови. Немаловажное значение при этом имеет устранение сахарного диабета 2-го типа, нормализация гормонального баланса жировой ткани, улучшение реологических свойств крови. Позитивную роль в стабилизации течения атеросклероза и его осложнений после бариатрических операций играет и устранение эндотелиальной дисфункции [10, 24].

Примечательно, что у пациентов, не имевших до бариатрических операций клинических проявлений атеросклероза, таковые не диагностируются и в отдаленном послеоперационном периоде (до 15–20 лет) [9, 24].

Подводя итог обзору системных эффектов хирургического лечения избыточной массы тела и ассоциированных с ней заболеваний, следует отметить гениальную дальновидность основоположников и пионеров данного направления медицины — H. Buchwald и R. Varco, которые еще в конце 70-х гг. прошлого века сформулировали концепцию «хирургического управления нормальным органом или системой с целью достижения биологического результата улучшения здоровья». Накопленный практический опыт в бариатрической (метаболической) хирургии, расширение теоретических представлений о разных аспектах нормальной и патологической физиологии человека, многочисленные клинические исследования с блеском подтвердили высокую эффективность данного подхода в лечении многих связанных с ожирением изменений гомеостаза [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с. [Ametov AS. Sakharnyy diabet 2 tipa: problemy i resheniya. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 704 p. (In Russ.)]
2. Бабенко А.Ю., Неймарк А.Е., Анисимова К.А., Гринева Е.Н. Эффекты бариатрических операций

на уровень гормонов, регулирующих массу тела. В чем основа успеха? // Ожирение и метаболизм. – 2014. – Т. 11. – № 4. – С. 3–11. [Babenko AY, Neymark AE, Anisimova KA, Grineva EN. Effects of bariatric surgery on the level of hormones that regulate body weight. What is the basis of success? *Obesity and metabolism*. 2014;11(4):3-11. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/omet201443-11.

3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика и подходы к лечению // РМЖ. – 2001. – Т. 9. – № 2. – С. 56–60. [Butrova SA. Metabolicheskiy sindrom: patogenez, klinika, diagnostika i podkhody k lecheniyu. *RMZh*. 2001;9(2):56-60. (In Russ.)]
4. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2-го типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций // Ожирение и метаболизм. – 2012. – Т. 9. – № 2. – С. 3–10. [Dedov II, Yashkov YI, Ershova EV. Incretins and their influence on the course of type 2 diabetes in patients with morbid obesity after bariatric oper. *Obesity and metabolism*. 2012;9(2):3-10. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/omet201223-10.
5. Ершова Е.В., Яшков Ю.И. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования // Ожирение и метаболизм. – 2013. – Т. 10. – № 3. – С. 28–36. [Ershova EV, Yashkov YI. Status of carbohydrate and lipid metabolism in obese patients with type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion surgery. *Obesity and metabolism*. 2013;10(3):28-36. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2071-8713-3862.
6. Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и лечебной практике // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – № 1. – С. 32–39. [Kosygina AV. Adipotsitokiny v nauchnoy i lechebnoy praktike. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):32-39. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2071-8713-5189.
7. Неймарк А.Е., Седлецкий Ю.И., Анисимова К.А. Метаболические эффекты бариатрических операций // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172. – № 6. – С. 104–107. [Neymark AE, Sedletskiy YI, Anisimova KA. Metabolicheskie effekty bariatricheskikh operatsiy. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2013;172(6):104-107. (In Russ.)]
8. Седлецкий Ю.И. Хирургическое лечение метаболического синдрома. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. – 192 с. [Sedletskiy YI. Khirurgicheskoe lechenie metabolicheskogo sindroma. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2014. 192 p. (In Russ.)]
9. Седлецкий Ю.И., Лебедев Л.В., Мирчук К.К. Хирургическое лечение ожирения и дислипидемий. – СПб.: Гиппократ, 2005. – 246 с. [Sedletskiy YI, Lebedev LV, Mirchuk KK. Khirurgicheskoe lechenie ozhireniya i dislipidemiy. Saint Petersburg: Gippokrat; 2005. 246 p. (In Russ.)]
10. Седов В.М., Мирчук К.К., Седлецкий Ю.И., Лебедев Л.В. Хирургическая коррекция дислипидемии в лечении ИБС у больных с нормальной и избыточной массой тела / Сборник тезисов III Российского симпозиума с участием международных специалистов «Хирургическое лечение ожирения и сопутствующих метаболических нарушений»; Санкт-Петербург, 1–2 июля 2004 г. – СПб., 2004. – С. 31–32. [Sedov VM, Mirchuk KK, Sedletskiy YI, Lebedev LV. Khirurgicheskaya korrektsiya dislipidemii v lechenii IBS u bol'nykh s normal'noy i izbytochnoy massoy tela. In: Proceedings of the III Russian Symposium with the participation of international experts "Surgical treatment of obesity and related metabolic disorders"; Saint Petersburg, 1-2 July 2004. Saint Petersburg; 2014. P. 31–32. (In Russ.)]
11. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. – М.: ПатиСС, 2017. – 140 с. [Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Ateroskleroz i dislipidemii: sovremennye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya. Moscow: PatiSS; 2017. 140 p. (In Russ.)]
12. Соловьева М.О. Оценка эффективности хирургического лечения больных с ожирением и нарушениями углеводного обмена: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – СПб., 2015. [Solov'eva MO. Otsenka effektivnosti khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s ozhireniem i narusheniyami uglevodnogo obmena. [dissertation] Saint Petersburg; 2015. (In Russ.)]
13. Фишман М.Б., Мирчук К.К., Ма Ч., Мужиков С.П. Хирургическая коррекция дислипидемий у больных с ожирением // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173. – № 6. – С. 43–49. [Fishman MB, Mirchuk KK, Ma Ch, Muzhikov SP. Surgical correction of dislipodemia in patients with obesity. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2014;173(6):43-49. (In Russ.)]
14. Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8. – № 3. – С. 13–17. [Yashkov YI, Ershova EV. "Metabolicheskaya" khirurgiya. *Obesity and metabolism*. 2011;8(3):13-17. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/2071-8713-4831.
15. Bose M, Teixeira J, Olivan B, et al. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J Diabetes*. 2010;2(1):47-55. https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2009.00064.x.
16. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review

and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-256 e245. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041.
17. Buchwald H, Varco R. Metabolic Surgery. New York: Grune & Stratton; 1978.
18. Guldstrand M, Ahren B, Naslund E, et al. Dissociated incretin response to oral glucose at 1 year after restrictive vs. malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(11):1027-1033. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01089.x.
19. Hofso D, Jenssen T, Bollerslev J, et al. Beta cell function after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):231-8. https://doi.org/10.1530/EJE-10-0804.
20. Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(5):735-745. https://doi.org/10.1530/EJE-10-0514.
21. Kashyap SR, Gatmaitan P, Brethauer S, Schauer P. Bariatric surgery for type 2 diabetes: weighing the impact for obese patients. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(7):468-476. https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09135.
22. Leca B, Stanca I, Florea S, и др. Влияние снижения веса на работу сердечно-сосудистой системы после бариатрических операций. Тезисы докладов 4-й конференции европейской ассоциации молодых эндокринологов // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 5. – С. 43. [Leca B, Stanca I, Florea S, et al. Impact of weight loss on the cardiovascular system after bariatric surgery. Probl Endokrinol (Mosk). 2016;62(5):43. (In Russ.)]
23. Rothkopf M, Nusbaum M, Haverstick L. Metabolic Medicine and Surgery. Boca Raton: CRC Press; 2015. 593 p.
24. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018;137(11):1132-1142. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130.
25. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1819-1824. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.050.

◆ Информация об авторах

Константин Константинович Мирчук — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсами сердечно-сосудистой и лапароскопической хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mirkko@mail.ru.

Дмитрий Игоревич Василевский — д-р мед. наук, доцент кафедры хирургии факультетской с курсами сердечно-сосудистой и лапароскопической хирургии. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

Кристина Александровна Анисимова — врач-хирург отделения хирургия № 2 клиник НИИ хирургии и неотложной медицины. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

Лейсан Индусовна Давлетбаева — клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии № 2. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Konstantin K. Mirchuk — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of the Department of the Faculty Surgery with Courses of Cardiovascular and Laparoscopic Surgery. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mirkko@mail.ru.

Dmitriy I. Vasilevskiy — MD, PhD. Dr Med Sci, Assistant Professor of the Department of the Faculty Surgery with Courses of Cardiovascular and Laparoscopic Surgery. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com.

Kristina A. Anisimova — Doctor of the Department of Surgery No 2 of Clinics of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anisimova-k-a@mail.ru.

Leysan I. Davletbaeva — Clinical Intern of the Department of Hospital Surgery No 2. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: davletbaeva-leysan-i@yandex.ru.