



Метаболическая хирургия: от истории к реальным достижениям

Галагудза М. М.^{1,2}, Неймарк А. Е.², Корнюшин О. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова, д. 2, Россия

Для цитирования: Галагудза М. М., Неймарк А. Е., Корнюшин О. В. Метаболическая хирургия: от истории к реальным достижениям. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;198(2): 86–102. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-86-102

✉ Для переписки:

**Галагудза
Михаил Михайлович**
galagoudza@mail.ru

Галагудза Михаил Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Института экспериментальной медицины, заведующий кафедрой патологии; профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии

Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории хирургии метаболических нарушений

Корнюшин Олег Викторович, к.м.н., ведущий научный сотрудник хирургии метаболических нарушений

Резюме

Бариатрическая и метаболическая хирургия зародилась в середине XX века и выросла из экспериментальных хирургических методов направленных на снижение веса. В процессе исследования и совершенствования хирургических методик происходило выделение более физиологичных операций, характеризующихся меньшим количеством осложнений, формировались концепции хирургического лечения атерогенных дислипидемий и предупреждения развития атеросклероза, снижения риска развития метаболических или сердечно-сосудистых осложнений тяжелого ожирения, представления о метаболической операции как о средстве для достижения гликемического контроля. В статье приведена актуальная информация о современных метаболических операциях, таких как бандажирование желудка, продольная резекция желудка, желудочное шунтирование или гастрощунтирование по Ру (Roux-en-Y gastric bypass), билиопанкреатическое шунтирование. Представлены данные об эффективности метаболических операций в лечении ожирения и сахарного диабета 2 типа за счет создания механического ограничения для поступления пищи в верхние отделы желудочно-кишечного тракта, уменьшения чувства голода за счет снижения уровня гормона грелина, уменьшения количества висцерального жира, формирования синдрома мальабсорбции, инкретиновый эффект, гипотезы передней (Foregut) и задней (Hindgut) кишки. Также обсуждается влияние бариатрических операций на сердечно-сосудистую систему и неалкогольную жировую болезнь печени.

Ключевые слова: Бариатрическая хирургия, метаболическая хирургия, бандажирование желудка, продольная резекция желудка, желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-198-2-86-102>

Metabolic surgery: from history to real achievements

M. M. Galagudza^{1,2}, A. E. Neimark², O. V. Korniyushin²¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia² Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova street, St. Petersburg, 197341, Russia

For citation: Galagudza M. M., Neimark A. E., Korniyushin O. V. Metabolic surgery: from history to real achievements. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2): 86–102. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-86-102

Mikhail M. Galagudza, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of the Department of Pathology; Professor of the Department of Pathophysiology with a course in clinical pathophysiology; ORCID: 0000–0001–5129–9944, Researcher ID: C-8479–2011, Scopus Author ID: 6507925726

✉ Corresponding author:

Mikhail M. Galagudza
galagudza@mail.ru

Alexander E. Neimark, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory for Surgery of Metabolic Disorders

Oleg V. Korniyushin, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher in Surgery of Metabolic Disorders

Summary

Bariatric and metabolic surgery began in the mid-20th century and grew out of experimental surgical techniques for weight loss. In the process of research and improvement of surgical techniques, more physiological operations were identified, characterized by fewer complications, concepts of surgical treatment of atherogenic dyslipidemias and prevention of atherosclerosis development, reduction of the risk of metabolic or cardiovascular complications of severe obesity, the idea of metabolic surgery to achieve glycemic control. The article provides up-to-date information on modern metabolic operations, such as gastric banding, longitudinal gastric resection, gastric bypass or Roux-en-Y gastric bypass, biliopancreatic bypass. The paper presents data on the effectiveness of metabolic operations in the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus by creating a mechanical restriction for food intake in the upper gastrointestinal tract, reducing hunger by reducing the level of the hormone ghrelin, reducing the amount of visceral fat, the formation of malabsorption syndrome, incretin effect, hypotheses of the anterior (Foregut) and posterior (Hindgut) gut. It also discusses the effects of bariatric surgery on the cardiovascular system and non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: Bariatric surgery, metabolic surgery, gastric banding, longitudinal gastric resection, gastric bypass, biliopancreatic bypass

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Современная бариатрическая хирургия зародилась в 1952 году, когда шведский хирург (V. Henriksson, 1952), с целью снижения веса выполнил удаление 105 см тонкой кишки [1]. Несмотря на положительный результат первой и последующих трех операций, выполненных V. Henriksson, применение операций с целью снижения веса в виде резекции кишки поддержано не было, однако дало направление для дальнейших исследований. Первые исследования, определившие путь развития бариатрической хирургии были выполнены в Университете штата Миннесота в 1953 году [2]. В эксперименте с хирургическим выключением различных отделов тонкой кишки у собак была определена ведущая роль выключения из пищеварения дистальных отделов тонкой кишки в развитии механизма мальабсорбции, развивавшегося по мнению авторов за счет уменьшения всасывания жиров. В клинической практике первым вариантом

шунтирующей операции в 1963 было выполнено хирургическое выключение большей части тощей и всей подвздошной кишки с наложением анастомоза между начальными отделами тощей и поперечным отделом ободочной кишки [3].

Следует отметить, что несмотря на эффективность в снижении веса [4], первые операции не были физиологичны, с большим количеством осложнений, определившее в дальнейшем сдержанное отношение к бариатрической хирургии со стороны коллег. Действительно – диарея, нарушение всасывания витаминов и микроэлементов нередко приводили к водно-электролитным нарушениям, анемии, желчнокаменной и мочекаменной болезни, тетании и поражению печени с исходом в цирроз и печеночной недостаточности [5].

Предложенная операция еюноилоешунтирования (ЕИШ), наложение анастомоза между терминальным отделом подвздошной кишки и коротким участком начальных отделов тощей кишки,

позволила уменьшить выраженность осложнений и сохранила эффективность в снижении веса [6].

Благодаря эффективности, относительной простоте и обратимости операция ЕИШ быстро завоевала популярность и распространение в мире [7]. Так же необходимо отметить, что снижение массы тела при выполнении шунтирующих операций обеспечивалось за счет мальабсорбции, у пациентов сохранялся комфортный режим питания. С накоплением результатов ЕИШ был отмечен первый метаболический эффект шунтирующих операций, не связанный с влиянием на вес, а именно: снижение уровня холестерина. В ряде экспериментальных исследований был выявлен механизм данного явления. Было обнаружено, что основной объем холестерина и триглицеридов всасываются в дистальных отделах тонкого кишечника, именно тех отделов, которые выключаются при илеошунтировании. Используя меченый холестерин, было показано что абсорбция холестерина снижается на 85% при шунтировании дистальной трети тонкой кишки.

В 1963 году на основании полученных данных американским хирургом Генри Бухвальдом была предложена концепция хирургического лечения атерогенных дислипидемий и предупреждения развития атеросклероза посредством выполнения операции частичного ЕИШ. В 1978 году Г. Бухвальд сформулировал первое определение термина метаболической хирургии, как хирургической манипуляции, выполненной на здоровом органе или системе органов, с целью достижения биологического эффекта потенциальной медицинской выгоды (потенциальной пользы для здоровья) [8]. В 1999 году Н. Buchwald с соавт. опубликовали 26-летние результаты наблюдения за оперированными больными и показали, что антиатерогенный эффект операции сохраняется на протяжении многих лет. Именно в этот период пришло понимание, что при выполнении бариатрической операции наряду с лечением ожирения происходит коррекция метаболических нарушений. Так первым метаболическим направлением бариатрической хирургии стало лечение гиперлипидемии.

Наибольший опыт в России по изучению ЕИШ накоплен в ПСПБГМУ им.акад. И. П. Павлова на кафедре факультетской хирургии. Получены отдаленные результаты наблюдений до 30 лет после операции. Профессором Седлецким Ю. И. была предложена модификация операции, в результате которой к минимуму были сведены основные осложнения.

По мере накопления результатов отдаленных наблюдений было отмечены явления адаптации организма к ЕИШ в виде увеличения способности всасывания углеводов с последующим набором веса при сохранении недостаточности всасывания белка и микроэлементов [9]. Так же сохранялись случаи печеночной недостаточности, обусловленные избыточным ростом патогенной анаэробной микрофлоры в отключенной кишке. Уровень смертности в первые два года после ЕИШ составлял 4% [10]. Принимая во внимание негативный мировой опыт, в настоящее время операция ЕИШ практически не выполняется.

В 1966 году профессором Edward Mason, была предложена операция гастрощунтирования (ГШ, gastric bypass). Применить разработанную в эксперименте операцию в клинической практике с целью снижения веса позволил случай. Первая операция ГШ была выполнена пациентке с гигантской грыжей в нижнем этаже брюшной полости, создающей высокий риск осложнений для выполнения, распространенного в то время ЕИШ. Суть операции заключалась в уменьшении желудка до 100–150 мл путем его горизонтального пересечения и шунтирования из пищеварения большей части желудка, двенадцатиперстной и начальных отделов тощей кишки. Полученный результат, подкрепленный последующей серией операций, были обнадеживающими в плане снижения веса. Однако ручная техника соединения тканей в то время давала большое количество осложнений и Е. Mason сосредоточился на модификации рестриктивных операций, т.е. уменьшающих объем желудка. Свое второе рождение операция ГШ получила уже в 1977 году, в период внедрения в хирургическую практику швивающих аппаратов [11].

Осмысление метаболической направленности операции ГШ появилось после публикации статьи Woltera Pories в 1995 году по влиянию на сахарный диабет 2 типа. Также одной из эволюционных веток развития метаболической хирургии явилась комбинированная операция – билиопанкреатическое шунтирование (БПШ), предложенная Nicolo Scopinaro в 1979 году [12]. В отличие от ГШ, в комбинированном сочетании которой преобладает рестриктивный компонент, в идеологии операции БПШ максимально сохранена философия ЕИШ. Отключенная петля так же анастомозировалась в 50 см от илеоцекального угла, а длина алиментарной петли составляла 250 см. Таким образом в БПШ, в полной мере был реализован шунтирующий эффект ранних бариатрических операций, однако пересечение желудка решило две задачи. Помимо ограничительного компонента был изменен пассаж панкреатического сока и желчи, который в отличие от ЕИШ осуществлялся не по алиментарной, а по “отведенной” петле. Таким образом БПШ не только усилил шунтирующий компонент предыдущих поколений бариатрических операций, но и устранил/максимально минимизировал основные недостатки операции ЕИШ, связанные с патологическими процессами в отключенной петле – байпас-энтерит и явления печеночной недостаточности. В настоящее время БПШ признано самой эффективной бариатрической операцией, влияющей на метаболический синдром [13].

Поскольку точкой приложения шунтирующих операций являлся мальабсорбтивный эффект, одним из относительных достоинств первых поколений бариатрических вмешательств являлся комфортный режим питания. Однако обнадеживающие результаты в снижении веса, полученные Мейсоном и соавт. после первой серии ГШ с одной стороны и осложнения, связанные с технической сложностью выполнения с другой, дали толчок развитию рестриктивных операций.

Операция вертикальной гастропластики (ВГП) была разработана в начале 1970-х годов, в качестве

альтернативы ЕИШ и ГШ. В первом варианте, предложенном Mason, который был направлен на уменьшение объема, выполнялось горизонтальное разделение желудка на две части с оставлением узкого сообщения вдоль большой кривизны [14]. В дальнейшем были предложены варианты вертикальной гастропластики, в том числе с укреплением соустья желудка синтетическим материалом. Как показало время, операция ВГП оказалась более безопасной и практически лишенной алиментарных осложнений и на длительный период стала «золотым стандартом» в лечении ожирения. Были показаны в том числе и метаболические эффекты на компоненты метаболического синдрома.

Безопасный опыт укрепления верхней части желудка кольцом из полипропилена, который был использован при выполнении ВГП, создал предпосылку для появления нового типа операции – бандажирования желудка. Механизм воздействия новых операций достигался исключительно за счет

ограничения поступления пищи, что достигалось путем разделения верхней части желудка с помощью имплантируемого устройства – бандажа. Первая бандажи создавались из различной синтетической ткани – марлекс (1978), дакрон (1980), силикон (1983), фторлаван (1984).

Наибольший эффект в снижении массы тела дала возможность регулировки просвета бандажа, что было достигнуто в 1986 году в модели г. L. Kuzmak, который предложил собственную модель, в которой кольцо надувной манжетки было соединено с портом, выводившемся в подкожно-жировую клетчатку. Регулируемая модель бандажа L. Kuzmak стала прообразом использующейся в настоящее время регулируемой системы Lap Band, которая в последствии получила большую популярность. Эффективность бандажирования была достаточно высокой и впоследствии она была одобрена FDA, как метод лечения сахарного диабета при ИМТ от 30 кг/м².

Влияние бариатрических операций на компоненты метаболического синдрома

Один из первых мета-анализов, опубликованных в 2004 году по системному влиянию бариатрических операций, продемонстрировал стойкое влияние на ремиссию артериальной гипертензии, дислипидемии и сахарного диабета 2 типа. При чем, независимо от типа выполненного вмешательства происходило улучшение течения коморбидных состояний, таких как артериальной гипертензии, сахарного диабета и дислипидемии [16].

Понимание возможности коррекции составляющих метаболического синдрома, перевело бариатрическую хирургию в область метаболической хирургии или хирургии метаболических нарушений. В последующие годы концепция «метаболической хирургии» стала широко признаваться в академических кругах и большинство медицинских сообществ связанных с бариатрической хирургией были переименованы, добавив в название термин «метаболические нарушения» [17, 18, 19, 20].

Традиционная бариатрическая хирургия была задумана как вмешательство, которое снижает риск

развития заболевания в будущем, т.е. предупреждает метаболические или сердечно-сосудистые осложнения тяжелого ожирения. Тем не менее, большинство специалистов, сталкивающихся с ожирением и сахарным диабетом, не рекомендуют хирургическое лечение на ранних стадиях, ограничивая доступ к получению своевременной помощи. Если говорить о сахарном диабете 2 типа, то являясь прогрессирующим заболеванием, связанным с повышенным риском сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений, своевременное хирургическое лечение может значительно повлиять на результаты операции (например, показатели ремиссии / контроля диабета, экономическую эффективность и т.д.). Эти последствия, а не ИМТ целевой группы населения, представляют фундаментальное различие между бариатрической и метаболической хирургией. Метаболическая операция должна быть средством для достижения гликемического контроля, с целью уменьшения риска микрососудистых осложнений и ССЗ.

Виды бариатрических вмешательств

В зависимости от влияния бариатрических операций на анатомию ЖКТ выделяют следующие их виды:

1. рестриктивные, уменьшающие объем желудка;
2. шунтирующие, при которых выполняется выключение участка кишечника и
3. комбинированные.

Международной федерацией хирургии ожирения (IFSO) рекомендованы следующие операции:

Бандажирование желудка. Операция заключается в установке бандажа на верхний отдел желудка. Бандаж представляет собой замкнутую систему, которая с течением времени требует регулировки, для этого под кожу выводится регулировочный порт,

в который вводится 0.9% NaCl. Технически желудок делится на две неравные части. Объем верхней части которых не более 15 мл. Операция носит сугубо ограничительный характер (раннее наступление чувства насыщения, для которого достаточно минимальное количество пищи). Преимуществом данной операции является сохранение целостности желудочно-кишечного тракта и обратимость изменений после удаления желудочного бандажа. Недостатком операции считается сохранение чувства голода и высокий процент осложнений в отдаленном послеоперационном периоде. В настоящее время операция бандажирования желудка применяется очень редко, около 2–4% от общего количества выполняемых бариатрических операций.

Продольная резекция желудка (ПРЖ). Является относительно «молодой» операцией, впервые как самостоятельная операция выполнена в начале 2000 годов. Но уже в 2014 году за счет эффективности и относительной технической простоты стала наиболее часто выполняемой операцией в мире. Ограничительный эффект этой операции достигается путем формирования из желудка в продольном направлении узкой трубки, объемом около 150 мл. Являясь анатомически ограничительной, данная операция реализует три физиологических эффекта: ограничение поступления пищи, стимуляция продукции противодиабетических гормонов желудочно-кишечного тракта и за счет удаления части желудка снижение уровня в плазме крови гормона, ответственного за чувство голода.

Несмотря на относительную простоту анатомических изменений, в ПРЖ реализуется три физиологических механизма:

- ограничительный (уменьшение объема желудка до 100–150 мл, что способствует более раннему наступлению чувства насыщения)
- удаление части желудка, в которой вырабатывается ответственный за чувство голода гормон грелин (уменьшение чувства голода)
- умеренно выраженный инкретиновый эффект (стимуляция продукции инсулина в ответ на поступление углеводов)

Преимуществом метода является сохранение общей протяженности желудочно-кишечного тракта и физиологического пассажа по нему нутриентов, что позволяет избежать в отдаленном послеоперационном периоде осложнений, связанных с дефицитом питательных веществ.

Одним из несомненных достоинств является возможность применения ПРЖ, как в качестве самостоятельной операции, так и в качестве первого этапа с возможностью дополнения другим хирургическим компонентом в дальнейшем (гастрошунтирование, минигастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование).

Желудочное шунтирование или гастрощунтирование по Ру (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB). Гастрошунтирование на протяжении многих лет является наиболее популярной операцией в мире и большинством хирургов считается «золотым стандартом» бариатрической хирургии. Относится к комбинированным операциям и несмотря на относительную сложность достигла популярности за счет высокой эффективности.

Операция заключается в формировании «маленького желудка», объемом 30–40 мл, из которого пища попадает непосредственно в тощую кишку, минуя большую часть желудка, двенадцатиперстную и начальные отделы тощей кишки. Посредством шунтирования – хирургического «выключения» начальных отделов тонкой кишки обеспечивается уменьшение площади и времени соприкосновения пищевых масс с всасывательной поверхностью тонкой кишки, а также отсутствие контакта пищи с ферментами поджелудочной железы и желчью.

Механизмы действия:

- рестриктивный или ограничительный (уменьшение объема желудка, что способствует более раннему наступлению чувства насыщения и уменьшению количества принимаемой пищи за один раз);
- мальабсорбтивный (уменьшение всасывания питательных веществ);
- инкретиновый (стимуляция продукции инсулина в ответ на поступление углеводов).

Современной модификацией гастрощунтирования является мини-шунтирование или желудочное шунтирование с одним анастомозом. Технически более простая операция, при которой из желудка формируется длинная культия, как при продольной резекции желудка и накладывается анастомоз с тонкой кишкой на расстоянии 150–200 см от связки Трейтца.

Билиопанкреатическое шунтирование. Комбинированная операция, так же, как и гастрощунтирование имеет 2 механизма действия (рестриктивный и мальабсорбтивный) за счет уменьшения объема желудка, и изменения анатомии тонкой кишки, направленную на снижение всасывания пищи в кишечнике. Формирование узкой трубки из желудка объемом до 80–120 мл достигается за счет удаления его большей части. В результате изменения анатомии кишечника пищеварительные соки, необходимые для переваривания пищи, встречаются с пищей в конечной части тонкой кишки, что и приводит к мальабсорбции.

На сегодняшний день наиболее эффективным в отношении ожирения и составляющих метаболического синдрома является операция билиопанкреатического шунтирования (БПШ), обеспечивающая потерю 70% избыточной массы тела и ремиссию СД2 в 95–99% случаев. Высокая эффективность БПШ обеспечивается хирургическим выключением из пищеварения (шунтированием) большей части тонкой кишки. При этом сочетаются выраженный мальабсорбтивный эффект со стимуляцией продукции эндогенных гормонов-инкретинов, повышающих в ответ на прием пищи продукцию инсулина.

Обратной стороной эффективности операции БПШ является развитие поздних специфических осложнений, связанных с нарушением всасывания, таких как анемия, белковая и минеральная недостаточность, деминерализация костей, периферическая нейро- и энцефалопатия. Техническая сложность и мальабсорбтивные осложнения, требующие постоянного нахождения под наблюдением специалистов, фармакологической коррекции в условиях специализированного стационара являются ограничивающим фактором для широкого применения БПШ [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29].

Сегодня в стандартном виде выполняется редко. Чаще выполняется одноанастомозная альтернатива БПШ, операция SADI, при которой сохранен принцип шунтирования большего участка тонкой кишки, сохранение функции привратника и более простое техническое исполнение.

Механизмы современных метаболических операций в лечении ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2)

Выполняющиеся в настоящее время бариатрические операции по принципу влияния на анатомию относятся к разным типам, однако в физиологическом отношении большинство из них носит больше комбинированный и многофункциональный характер, представляющий собой широкую гамму метаболических эффектов. Так классические комбинированные операции ГШ и БПШ в разной степени сочетают рестриктивный и шунтирующий компоненты, что обеспечивает реализацию выраженных (тяжелых) метаболических эффектов. Являясь анатомически рестриктивной операция ГШ помимо ограничительного эффекта оказывает грелин-опосредованное влияние на гипоталамическую регуляцию пищевого поведения и в меньшей степени воспроизводит эффект комбинированных операций по влиянию на продукцию гастроинтестинальных пептидов.

Одним из факторов, определяющих эффект бариатрических операций, является быстрый переход/перевод организма в состояние выраженного энергетического баланса, который приводит к долговременному восстановлению периферической чувствительности к инсулину [30].

Создание условий дефицита потребления питательных веществ обеспечивают следующие механизмы.

Рестриктивный механизм. Заключается в создании механического ограничения для поступления пищи в верхние отделы ЖКТ. Так, например, при установке внутрижелудочного баллона происходит заполнение части объема желудка силиконовой сферой, механически “обкрадывающей полезный” объем неизмененного желудка. Помимо сугубо механического ограничения, препятствующего наполнению желудка рестриктивный механизм дополнен давлением на стенки желудка пищевыми массами, обеспечивающим поступление афферентных вагусных сигналов в центры насыщения. Этими же двумя механизмами обеспечивается рестрикция при ПРЖ, однако последняя достигается за счет изменения анатомии – удаления части желудка и, соответственно, уменьшения объема оставшейся рукав-образной части до 150 мл. При операции ГШ объем функционирующего маленького желудка еще меньше и не превышает 50–60 мл, однако отсутствие пилоруса уравнивает данное “неудобство”. Наиболее выраженным ограничительным и единственным эффектом для данной операции обладает бандажирование желудка, при котором ограничительный эффект достигается за счет устанавливаемого в кардиальном отделе желудка бандажа, который в раздутом состоянии, сужая внутренний просвет желудка до 4–5 мм, механически препятствует поступлению пищевых масс в неизмененный желудок. Следует отметить,

что при всей максимальной выраженности данный мономеханизм операции, уступает в эффективности остальным операциям не только в эффективности, но и комфорте питания.

Уменьшение чувства голода за счет снижения уровня гормона грелина. Этот эффект, как правило, реализуется после удаления большей кривизны при ПРЖ. Грелин – полипептидный гормон, в основном продуцирующийся X/A клетками, преимущественно расположенными в слизистой желудка [31]. Из двух существующих активной формой является ацилированный грелин (AG), посттрансляционная модификация которого осуществляется ферментом O-ацилтрансферазой [32]. Именно данная форма участвует в гипоталамической регуляции пищевого поведения [33]. Изменения уровня грелина носят циклический характер, повышаясь непосредственно перед приемом пищи, осуществляя стимуляцию гипоталамических центров и быстро снижается после еды. При ожирении отмечается замедление постпрандиального снижения грелина, что по мнению авторов может вносить свой вклад в патогенез заболевания [34]. А регулярные подкожные введения грелина способствуют увеличению массы тела за счет жировой ткани [35]. Известно, что удаление большей кривизны при операции ПРЖ приводит к снижению плазменных уровней грелина как натощак, так и после стимуляции, таким образом потенцирует/дополняет рестриктивный эффект операции. При сопоставимости ограничительных эффектов бандажирования желудка и ПРЖ, уменьшение чувства голода за счет воздействия на грелин-продуцирующую зону желудка обеспечивает преимущество ПРЖ в плане снижения веса и комфортности питания [36].

В отличие от ПРЖ данные разных исследователей по уровню грелина после выполнения ГШ не так однозначны, но однозначно едины в том, что по степени гипоталамической регуляции пищевого поведения, опосредованной воздействием на грелин-продуцирующую зону, операция ГШ существенно уступает ПРЖ [37, 38].

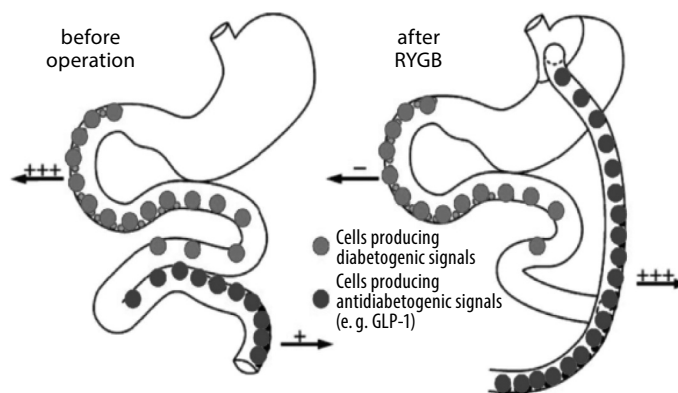
Уменьшение количества висцерального жира за счет снижения веса. Одним из важных механизмов развития СД2 у пациентов с сопутствующим ожирением является развитие инсулинорезистентности, связанной с увеличением количества жировой ткани. Наряду с рестрикцией и влиянием на чувство голода реализация патогенетического воздействия, направленного на уменьшение жировой ткани при выполнении шунтирующего компонента бариатрической операции дополняется механизмом мальабсорбции – уменьшением площади поверхности слизистой ЖКТ, контактирующей с пищевыми массами.

Теории передней и задней кишки, инкретиновый эффект

Исходно, влияние бариатрических операций на течение СД2 связывали с потерей избыточной массы тела, и связанной с ней инсулинорезистентностью,

однако это не объясняло нормализацию уровня постпрандиальной гипергликемии, который после выполнения комбинированных операций

Рисунок 1.
Схема реализации антидиабетических механизмов передней (Foregut) и задней (Hindgut) кишки [44].



отмечался значительно раньше клинически значимой потери массы тела [39, 40].

Исследования показали, что данный эффект, известный как инкретиновый, основан на стимуляции постпрандиальной секреции инсулина в ответ на пероральный прием углеводов. При обосновании механизмов хирургического лечения СД2 обсуждается две конкурирующие гипотезы, связанные с эмбриогенезом кишечника – передней (Foregut) и задней (Hindgut) кишки. Гипотеза передней кишки (Foregut) была предложена в 2002 году F. Rubino и M. Gagner в 2002 году, который предположил наличие антидиабетического эффекта в общем элементе разных комбинированных операций ГШ и БПШ, заключающемся в выключении из пищеварения двенадцатиперстной кишки. Было предположено, что данным способом происходит устранение активации пищевыми массами клеток, секретирующих или продиабетические факторы, или антагонисты инсулина. В эксперименте была определена роль глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), вырабатывающегося К-клетками двенадцатиперстной кишки [42].

Хрестоматийной стала известная серия экспериментов Rubino F, выполненных на животных Goto-Какizaki (генетически детерминированным СД2 без ожирения), в которых одной группе животных было выполнено хирургическое выключение двенадцатиперстной кишки, а другой наложен анастомоз между желудком и тощей кишкой. Результатам первой группы было улучшение гипергликемии, без изменений во второй группе животных. Животным были выполнены повторные вмешательства. После повторной серии вмешательств, в которых включалась обратно в пищеварение, двенадцатиперстная кишка отмечалось возвращение гипергликемии, а в группе с гастроэнтероанастомозом после пересечения дуоденум отмечалась коррекция гипергликемии [43]. В качестве антидиабетического фактора в разное время рассматривали глюкагон, глюкагоноподобный пептид-2, однако следует отметить, что антидиабетический фактор в настоящее время не верифицирован.

Согласно гипотезе задней кишки определяющую роль играет стимуляция углеводами нейроэндокринных L-клеток, расположенных в дистальных отделах тонкой кишки, приводящая к усилению

секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Примером селективной реализации гипотезы задней кишки является операция илеотранспозиции (ИТ), представляющая собой перемещение участка подвздошной кишки в проксимальном направлении, но без изменения общей протяженности. Многочисленные исследования показали нормализацию уровня гликемии после илеотранспозиции – операции, при которой дистальный участок тонкой кишки перемещается проксимально и становится доступен к стимуляции ранними углеводами. Определяющую роль в данном случае играла стимуляция секреции ГПП-1 и пептид-YY [45]. Следует отметить, что стимуляция секреции ГПП-1 отмечается не только после комбинированных операций с шунтирующим компонентом. В ряде исследований показан умеренно выраженное повышение ГПП-1 после выполнения ПРЖ, что объясняется ускоренной эвакуацией пищевых масс из желудка [46, 47].

Изменение рециркуляции желчи. В последнее время все чаще в роли одного из факторов, влияющих на энергетический баланс, рассматривается изменение рециркуляции желчных кислот. На крысах с ожирением, индуцированным высокожировой диетой была воспроизведена модель рециркуляции желчи. Без изменения протяженности тонкой кишки была произведена катетеризация общего желчного протока полиэтиленовым катетером, дистальный конец которого вшивался в тощую кишку на расстоянии 15 см и 30 см от связки Трейца. Через 4–5 недель у животных с дистализацией желчи, по сравнению с ложнопериоперированной группой, снижалась масса тела и плазменного уровня инсулина, отмечалось повышение плазменного уровня желчных кислот (тауродезоксихолевая кислота) и уровня стимулированного ГПП-1 [48].

При сравнении дистализации желчи с выключением двенадцатиперстной кишки на стрептозотоциновой модели диабета в равной степени повышался уровень ГПП-1, уровень гипергликемии корректировался в обеих группах, но с большей выраженностью после выключения 12 п.к., чувствительность к инсулину была выше после выключения 12 п.к. [49].

Было показано, что повышение уровня циркулирующих желчных кислот происходит не только после комбинированных вмешательств таких как

ГШ, но и после ПРЖ [50], что коррелирует с повышением метаболических регуляторов углеводного и липидного обмена FGF19 (фактор роста фибробластов 21) [51] и ядерного рецептора FXR [52].

Увеличение массы бета клеток. Одним из важных механизмов антидиабетического эффекта бариатрических операций является стимуляция пролиферации β -клеток островков поджелудочной железы. В ряде экспериментальных исследований посредством иммуногистохимических методик подтвержден пролиферативный эффект бариатрических операций, опосредованный ГПП-1 [53, 54]. Как известно, введение ГПП-1 стимулирует пролиферацию β -клеток [55], дифференцировку клеток-предшественниц в β -клетки [56] и ингибирует апоптоз β -клеток [57].

Микрофлора. Еще один механизм связан с микробиотой кишечника. Недавние исследования показали, что кишечная микробиота тучных людей отличается от здоровых людей [58, 59]. У грызунов, по сравнению с ложными контролями, изменения в микробиоме могут быть обнаружены уже в 1 неделю после желудочного шунтирования [60]. Подобные закономерности наблюдались у людей после RYGB или SG [61, 62, 63].

Как правило, для большинства нововведений в медицине, теоретическим обоснованием служит накопление экспериментального материала. Однако, в хирургическом лечении СД случилось все наоборот. Именно появление клинического материала способствовало инициации целой волны исследований, направленных на изучение механизмов хирургической коррекции диабета 2 типа.

Следует отметить, что до недавнего времени СД2 считался неизлечимым, хронически прогрессирующим заболеванием, а целью консервативной терапии была компенсация заболевания, которой достигали порядка 30% больных СД2, заключающихся в достижении целевых показателей уровня гликемии на фоне диеты и приема сахароснижающих препаратов.

В 1995 году известный американский хирург Rogies WJ), на основании 14-летних наблюдений, показал достижение нормогликемии у 83% из 146 пациентов с СД2, которым по поводу ожирения была выполнена операция гастрощунтирования [64].

Основным выводом были не только впечатляющие результаты влияния операции гастрощунтирования на уровень гликемии, а скорость нормализации глюкозы у пациентов. Дело в том, что до этого влияние бариатрических вмешательств на гипергликемию связывали со снижением веса, но по сути это революционное наблюдение было связано со стимуляцией продукции группы гастроинтестинальных пептидов. Данный эффект, обусловленный ранней стимуляцией продукции инсулина при поступлении углеводов в ЖКТ, стал известен, как инкретиновый. Позднее были опубликованы данные, подтверждающие эффективность и других бариатрических операций при СД2 [65].

В 2007 году впервые состоялся саммит диабетической (метаболической) хирургии (1st Diabetes Surgery Summit (DSS-1)), на котором были рассмотрены клинические данные, на основании которых было рекомендовано расширение использования

и изучения хирургии желудочно-кишечного тракта для лечения диабета, в том числе для пациентов с ожирением 1 степени [67].

Принятые на DSS-1 рекомендации способствовали инициации многочисленных рандомизированных клинических исследований (исследований высокого уровня доказательности), показавшие эффективность бариатрической/метаболической хирургии в управлении гликемического контроля и сокращении сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ожирением с СД2 по сравнению с медикаментозным лечением в сочетании с диетой и изменением образа жизни [68].

Широкое признание хирургического метода лечения СД2 произошло в 2011 году. На Втором конгрессе Международной федерации диабета (IDF) представителями сорока ведущих диабетических ассоциаций были разработаны новые руководящие принципы лечения СД2, на основе которых было принято положение о том, что бариатрическая операция может рассматриваться в качестве общепринятого метода лечения СД2, а бариатрической хирургии стала метаболической de facto. Именно в данный период начало происходить изменение вектора в определении приоритета результатов метаболических операций. На смену снижению массы тела, считавшемуся основной целью выполнения оперативного вмешательства в “до метаболический” период, в ряде случаев стали выходить считавшиеся ранее полезными, но дополнительными т.е. не основными эффектами влияния на сопутствующую патологию. Результаты положительного опыта хирургического лечения СД2 легли в основу исследований высокого уровня доказательности, что в рекомендациях ведущих диабетических ассоциаций существенно изменило статус метаболических операций в лечении СД2 от рассматриваемого до рекомендательного (2016, 2017 гг IDF), а также способствовали постепенному расширению показаний к применению метаболических операций. В 2017 году бариатрическая хирургия вошла в российские “Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом”, где больным с СД2 с ИМТ > 35 кг/м² при наличии сопутствующих заболеваний и отсутствии эффекта от консервативного лечения рекомендовано хирургическое лечение.

На протяжении последних 30 лет результаты бариатрической хирургии в лечении СД2 являются уникальными и демонстрируют безальтернативность лечения морбидного ожирения.

Преимущества хирургии при сахарном диабете 2 типа:

- быстрое достижение эффекта;
- выраженность и устойчивость эффекта;
- одновременное влияние на течение ассоциированных заболеваний (артериальная гипертензия, дислипидемия, НАЖБП, сонное апноэ);
- независимость от сахароснижающей терапии и диеты;
- независимость от исходного уровня гликемии (при инсулинотерапии от секреторной способности инсулярного аппарата).

Учитывая динамику распространения СД2, выраженную гетерогенность группы больных, предложение новых видов бариатрических операций, все более актуальным становится возможность прогнозирования результата и выбор вида оперативного вмешательства. Исследования по прогнозированию ремиссии хирургического лечения СД2 условно можно разделить на два этапа или направления. Первый из них заключается в идентификации потенциальных прогностических параметров – предикторов. Результаты первых исследований стали появляться в начале 2000-х годов и продолжают по настоящее время. Второй – группирующий идентифицированные независимые прогностические факторы в математически/статистически наиболее мощные и точные сочетания.

Одним из первых исследований с анализом потенциальных факторов, влияющих на эффективность хирургического лечения СД2 было опубликовано Schauer PR и соавт. в 2003 году. Работа основывалась на данных 5-летних результатах 1160 больных СД2, которым по поводу ожирения было выполнено гастрощунтирование. На основании полученных данных в качестве первых прогностических признаков являлись такие, как длительность анамнеза СД2, наличие инсулина в терапии и слабое снижение веса после операции, что по мнению авторов снижало вероятность ремиссии СД2 после RYGB [69].

В дальнейших исследованиях в качестве факторов, потенциально влияющих на ремиссию СД2 был определен ИМТ до операции, С-пептид [69, 70].

В качестве благоприятного прогностического фактора было определено сочетание молодого возраста и низкого ИМТ, в то время недостаточное снижение веса после операции свидетельствовало о снижении вероятности достижения долгосрочной ремиссии [72].

Первые варианты наиболее мощных сочетаний антропометрических и лабораторных данных пациента носили больше качественный (теоретический) характер, но не давали возможности практического применения. Различные варианты предлагаемых моделей содержали следующие показатели:

- ИМТ, HbA1c, уровень гликемии, наличие артериальной гипертензии и потребность в инсулине [73];
- С-пептид, длительность анамнеза СД2 и наличие инсулинотерапии [74].

В качестве примера систем следующего поколения можно представить конкурирующие по настоящее время системы прогнозирования ABCD и Diarem.

Система ABCD была предложена в 2013 году группой из Китая (Тайвань) [75]. На основании данных проспективных наблюдений с 2005 по 2010 года за 63 пациентами (и валидирована на 176) была предложена система прогнозирования, включающая четыре прогностических фактора: возраст, ИМТ, С-пептид и продолжительность анамнеза диабета. В отличие от ранее предлагавшихся моделей, авторами было предложено новшество – каждый из предложенных параметров

оценивался количественно, с увеличением общей суммы баллов росла вероятность ремиссии СД2.

Система дооперационного прогнозирования СД2 DiaRem была предложена в 2014 году исследователями из нескольких институтов США [81]. Работа основана на проспективных данных наблюдений 259 больных СД2 после RYGB в течение 5-ти лет. Оценочными критериями являлись следующие показатели: возраст, HbA1c, получаемая сахароснижающая терапия и наличие в последней инсулина. Как и в предыдущей системе каждый из предлагаемых предикторов системы DiaRem так же носил оценочный балльный характер. Но в отличие от вышеописанной системы прогнозирования в системе DiaRem увеличение количества баллов, не увеличивало, а уменьшало вероятность ремиссии СД2 после операции ГШ.

Предложенные системы стали большим шагом вперед в отношении дооперационного прогноза ремиссии СД2. Однако следует отметить, что предложенные модели ABCD и Diarem, позволяя прогнозировать вероятность ремиссии СД2 после одной операции ГШ, но сути не предполагали выбор вмешательства, а только давали возможность подбора «идеальных кандидатов» на операцию гастрощунтирования.

Наибольший интерес представляет система прогнозирования IMS (Individualized Metabolic Surgery Score), предложенная в 2017 году командой из Кливленда [76]. Система, основана на результатах проспективного семилетнего наблюдения за 659 пациентами, которым были выполнены ГШ и ПРЖ, а в последствии валидирована на 350 пациентах.

Было определены четыре независимых предиктора: длительность анамнеза ($P < 0.0001$), количество препаратов до операции ($P < 0.0001$), наличие инсулина в терапии ($P < 0.0002$) и наличие гликемического контроля ($HbA1C < 7\%$) ($P < 0.0002$). Как и прежде каждый из показателей количественно оценивался, а сумма набранных количество баллов определяло выраженность течения СД2. Легкий (Mild Stage) 0–25 баллов, средний (Moderate Stage) 25–95 баллов и тяжелый (Severe Stage) более 95 баллов. В зависимости от степени выраженности СД2 были получены разные результаты ремиссии СД2. При легком и среднем течении значительно СД2 эффективней было выполнение RYGB. При тяжелом течении разницы между RYGB и SG не получено, что объяснялось авторами истощением инсулярного аппарата.

Впервые в прогнозировании ремиссии СД2 в системе предложен выбор оперативного вмешательства. При легком и среднем течении – набор до 95 баллов система предлагает выполнение ГШ, как прогностически, наиболее эффективной операции. В случае набора количества баллов, превышающих 95 – тяжелом течении – предлагается ПРЖ, как операция, мало уступающая по метаболическим эффектам для данной категории больных, но меньшим количеством осложнений. Система представляет собой удобный в пользовании онлайн калькулятор, который можно найти в открытом доступе по адресу http://riskcalc.org/Metabolic_Surgery_Score.

Так же обращает на себя внимание значимость влияния каждого из прогностических факторов на снижение ремиссии СД2, а именно:

- каждый антидиабетический препарат снижал возможность ремиссии на 69%;
- наличие в терапии инсулина снижало уровень ремиссии в два раза;
- длительность диабета влияла нелинейно, каждый год снижал возможность ремиссии примерно на 10%.

В то же время, пациенты, перенесшие бариатрическую операцию, имели в 18 раз больше шансов на ремиссию диабета по сравнению с контрольной группой [77, 78, 79, 80].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять роли различных операций в конкретных клинических сценариях, особенно у подростков и пациентов с ИМТ <35 кг/м², и определить, что именно означает неудачу в медицине / образе жизни управление до операции считается.

Основные улучшения гликемии и / или длительная ремиссия диабета после бариатрической / метаболической операции приводят к снижению осложнений, связанных с диабетом, данные о микро- и макрососудистых событиях, раке и смертности может быть экстраполирована только из нерандомизированных исследований [81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89].

Пациенты, выбирающие бариатрические операции, обычно молоды, преимущественно женщины, с относительно низкой распространенностью СД2 для их ИМТ [90, 91, 92]. Исследование, сравнивающее популяции пациентов в программе «метаболической хирургии» по сравнению с традиционной программой «бариатрической хирургии», показало, что пациенты, которые искали метаболическую операцию, были старше, чаще были мужчинами и имели больше тяжелые СД2 и ССЗ на исходном уровне [93].

Группа экспертов ADA в 2009 году определила частичное и полное ремиссия СД2 при достижении HbA1c <6,5 и <6,0%, соответственно, от всех лекарств от диабета, и поддержание эти гликемические уровни не менее 1 года.

В США только 52% пациентов с диабетом 2 типа поддерживают HbA1c <53 ммоль / моль (<7%), и только 19% достигают этого цель наряду с ЛПНП <5,6 ммоль / л и артериальным давлением <130 / 80 мм рт.ст., как рекомендуется для минимизации сердечно-сосудистой заболеваемости и смертность [94].

Кроме того, большое количество клинических данных, в том числе многочисленных рандомизированные исследования, подтверждают, что хирургическое вмешательство нормализует уровень глюкозы в крови более эффективно, чем любое изменение образа жизни и/или фармацевтическое вмешательство и часто приводит к долгосрочной ремиссии диабета.

Влияние бариатрических операций на сердечно-сосудистую систему

Еще в 1978 г в своем исследовании Stamler R, основываясь на данных 1 млн пациентов США показал, что при избыточном весе распространенность артериальной гипертензии повышается на 50–300% [97].

Большинство имеющихся исследований посвящены влиянию бариатрических операций на массу тела и СД2. Эффекты на прочие компоненты МС, такие как артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия, изучены в меньшей степени.

В 2004 году были опубликованы данные известного метаанализа Г. Бухвальда, основанного на результатах 136 исследований и 22094 пациентов, в котором был показан регресс АГ 63% после выполнения бариатрических операций (68%, 43% и 83% после ГШ, бандажирования желудка и БПШ) [98]. Аналогичные данные были получены и в более поздних исследованиях (Vest AR 2012) 73 исследования с участием 19 543 человек, при средней потере избыточной массы тела 54% ремиссия / улучшение течения артериальной гипертензии было у 63% больных [99]. И данные Wilhelm SM 2014, включающее 57 исследований, из которых 31 проспективных и 26 ретроспективных исследований у 64% из 51 241 пациентов было показано ремиссия или улучшение течения АГ [100]. Данные по эффективности ПРЖ при АГ на сегодняшний день меньше, результаты систематического обзора (Sarkhosh K, 2012 г), включающих 33 исследования и 3997 при среднем времени тнаблюдения 16,9 ± 9,8 месяца, показал после ПРЖ ремиссию АГ у 58% и улучшение течения у 75% пациентов [101].

Представляют интерес данные популяционного исследования (Shimada YJ, 2017), включающего 980 пациентов с ожирением и АГ, у которых после выполнения бариатрической операции отмечалось снижение обращаемости за неотложной помощью по сравнению с дооперационным периодом с 18% до 12% [102].

Следует отметить, что перечисленные выше исследования в большей степени были сосредоточены на глюкометаболических эффектах метаболической хирургии, и влияние на АГ не рассматривался в качестве основного.

Результаты первого и единственного рандомизированного контролируемого исследования влияния БО на АГ (GATEWAY Trial) были опубликованы в 2018 году. Согласно полученным данным, уже в течение первого года более 80% пациентов, перенесших ГШ, смогли снизить прием антигипертензивных препаратов на 30 и более процентов, достигнув при этом нормальных цифр артериального давления (АД). При этом около половины из них полностью отменили прием медикаментов. Также в этом исследовании отмечается уменьшение уровня ЛПНП и ТГ и повышение уровня ЛПВП через год у пациентов с ГШ в сравнении с контрольной группой [103]. Механизмы снижения артериального давления остаются неизученными. Предполагается участие в реализации гипотензивного эффекта инкретинового гормона ГПП-1, рецепторы к которому обнаружены в агеа postrema продолговатого мозга, отвечающей, помимо прочего, за регуляцию работы сердечно-сосудистой

системы. Не исключается роль изменения цитокинового профиля, в частности, изменение уровня адипокинов, продуцируемых жировой тканью. Возможно частичное влияние на АД через повышение чувствительности тканей к инсулину: инсулинорезистентность увеличивает активность симпатической нервной системы. Также после БО отмечается нормализация активности РААС. Бариатрические вмешательства также оказывают положительный эффект на АД пациентов с хронической почечной патологией. В одном из исследований отмечалось уменьшение выраженности АГ в первый год после операции, что сопровождалось снижением стадии ХПН [105]. Имеются данные, что БО уменьшают вариабельность значений АД в течение суток, что уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [106].

Одним из наиболее репрезентативных на сегодняшний день исследований, с оценкой влияния на сердечно-сосудистую систему является шведское исследование SOS (Swedish Obesity Study) – когортное проспективное исследование длительностью наблюдения за 6084 пациентами с ожирением сроком до 18 лет [107]. У пациентов после БО риск развития фатальных инфарктов миокарда был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой консервативной терапии (отношение риска – ОР 0,56, 95% доверительный интервал – ДИ 0,34–0,93, $P = 0,025$). Так же было отмечено снижение риска общей смертности на 24% (отношение риска – ОР 0,76, 95% доверительный интервал – ДИ 0,59–0,99), при том, что в структуре выполненных в то время операций 68,1% составила вертикальная гастропластика, бариатрическая операция, обладающая только одним ограничительным эффектом, и в последствии уступившая свое место более эффективным бариатрическим вмешательствам.

Большой интерес представляют данные метаанализа с оценкой долгосрочных наблюдений от 5 до 15 лет, в котором сравнивались результаты хирургического и консервативного лечения больных СД2 [108]. По результатам наблюдений за 28,605 больными СД2 было отмечено, что после выполнения бариатрических операций, по сравнению с группой получавших консервативную терапию, ремиссия СД2 была выше в 6 раз (ОР 5,76, 95% ДИ 3,15–10,55), частота макрососудистых событий ниже на 48% (ОР = 0,52, 95% ДИ 0,44–0,61), микрососудистых событий на 79% (ОР = 0,37, 95% ДИ 0,30–0,46) и общей смертности на 79% (ОР = 0,48, 95% ДИ 0,35–0,64).

Смомента выполнения первых операций каждое новое поколение БО в функциональном отношении носит более сложный и вместе с тем более селективный характер. Причины рисков сердечно-сосудистых событий при ожирении прежде всего связывают с метаболической активностью жировой ткани, продуцирующей большое количество биологически активных субстанций – адипокинов. Биологическая активность адипокинов не ограничивается регуляторной ролью в метаболизме жировой ткани, имеется большое количество данных по влиянию на развитие инсулинорезистентности, дислипидемии, артериальной гипертензии, системы гемостаза, системного воспаления, в итоге

приводящих к дисфункции эндотелия и развитию атеросклероза [109].

Метаболические эффекты бариатрических операций, оказывающие влияние на риски ССЗ носят сложный, многокомпонентный характер. Одним из основных факторов является комплекс механизмов, направленных на уменьшение количества жировой ткани и продуцируемого пула адипокинов. В качестве потенциальных значимых факторов авторы исследований отмечают адипонектин, лептин и С-реактивный белок, приводящие к подавлению хронического воспаления, влияющие на фибринолитическую систему и эндотелий, 10–13 кратное снижение сердечно-сосудистых рисков [110, 111], восстановление нормального обмена веществ, и улучшения в структуре и функции сердца [112, 113, 114].

Другой потенциальный механизм защиты сердечно-сосудистой системы присуждаемые метаболической хирургией включают восстановление нормального секреторного профиля адипокина 8–10 и снижение системного воспаления [115, 116], оба из которых оказывают прямое благотворное влияние воздействие на эндотелий сосудов. Метаболические операции происходят сразу после операции, являются самостоятельными потери веса, и может включать в себя усиленный защитный Функция HDL в дополнение к повышению уровня HDL.

Атеропротективный эффект бариатрических операций подтверждается многими авторами. Как говорилось выше, наблюдается увеличение ЛПВП и снижение ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, коэффициента атерогенности [117]. Разница в результатах исследований заключается в степени выраженности тех или иных изменений, сроках наблюдения и проведенных БО. В целом можно отметить, что шунтирующие виды БО дают более выраженное положительное влияние на липидный профиль в сравнении с рестриктивными типами [118, 119, 120]. Изменения липидограммы коррелируют со снижением массы тела, но могут быть обусловлены и другими механизмами [121].

В связи с открытием инкретинового эффекта и введением в клиническую практику инкретиномиметиков возрос интерес исследователей к изучению влияния гормонов ЖКТ на сердечно-сосудистую систему. В экспериментальных и клинических исследованиях последних лет показано кардиопротективное (кардиотропное) действие ряда интестинальных гормонов, а именно глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), грелина (Гр), обестатина при их системном введении [122, 123]. Предположительно, изменение профиля интестинальных гормонов после бариатрических вмешательств может оказывать влияние на состояние сердечно-сосудистой системы у больных с повышенным риском осложнений. Согласно данным отчета IFSO за 2013 г. в настоящее время в мире выполняется более 82% операций, влияющих на уровень гормонов ГПП-1 и Гр. При анализе структуры выполняющихся БО обращает на себя внимание тот факт, что за 2013 г. в 45% случаев выполнялась операция гастрощунтирования и в 37% продольная резекция желудка, меняющие уровень гормонов ЖКТ разнонаправлено [124].

Влияние на неалкогольную жировую болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это патология, включающая в себя спектр поражений печени от жирового гепатоза до цирроза печени с увеличением риска последующего развития гепатоцеллюлярной карциномы. Частота встречаемости НАЖБП у пациентов с морбидным ожирением составляет до 95%, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) – до 40% [125]. Кроме того, НАЖБП патогенетически связана с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, а у 20–80% [126] больных выявляется атерогенная дислипидемия, в связи с чем ряд авторов выделяют НАЖБП в качестве пятого компонента метаболического синдрома (МС). Распространенность НАЖБП в России составила 27% в 2007 году, из них около 3% приходилось на цирроз печени [127], повторное исследование 2014 года показало увеличение распространенности НАЖБП в РФ до 37% [128]. Общая распространенность НАЖБП у детей достигает 10%, в том числе до 17% у подростков. У детей с ожирением это значение доходит до 40%–70% [129]. По прогнозам, в ближайшее десятилетие НАЖБП станет основным показанием для трансплантации печени [130]. Медикаментозное лечение НАЖБП заключается в применении инсулиновых сенситизаторов, гиполипидемических средств, антиоксидантов и цитопротекторов. Однако опыт многолетних многоцентровых исследований показывает, что консервативные мероприятия малоэффективны и носят временный характер. Единого мнения об эффективности бариатрических операций в отношении НАЖБП на данный момент не существует. Но тем не менее, большинство авторов придерживаются мнения об эффективности бариатрических операций в отношении НАЖБП. Так, Major P. и соавт. (2017) оценивали влияние бариатрической хирургии на состояние печени 20 пациентов с морбидным ожирением. Все пациенты по данным ультразвукового исследования достигли ремиссии НАЖБП, а уровни АЛТ и АСТ уменьшились примерно в 2 раза [131]. Dixon J. V. с соавт. (2006) [132] отмечали регрессию стеатоза печени у 60 больных через 29,5±10 мес. после бандажирования желудка (БЖ), Mathurin P. и соавт. (2009) [133] – через 50±16 мес. на 381 больном.

У Froylich D. с соавт. (2015) демонстрируется регрессия НАЖБП через 1,5 года после ГШ по Ру (14 пациентов) и ПРЖ (9 пациентов). Повторная биопсия производилась в среднем через 1,5 года после вмешательства. После ГШ наблюдалось значительное улучшение всех морфологических характеристик, после резекции – уменьшалась выраженность стеатоза и общее значение активности НАСГ. Фиброз уменьшился в обеих группах, однако после ГШ – более значительно, чем после ПРЖ [134]. У других авторов результаты 3-месячного наблюдения после ПРЖ свидетельствуют об уменьшении стеатоза у 12 из 18 пациентов, фиброза – у 17 из 25 и о снижении активности НАСГ [135].

В обзорной статье (2017), посвященной результатам ГШ, Alli V. и Rogers A. M. отмечают регрессию НАЖБП у 83% пациентов спустя 18,6±8,3 мес.

Подчеркивается, что гастрощунтирование – одна из наиболее изученных бариатрических операций. Имеется значительное количество доказательств в пользу безопасности и эффективности ГШ в отношении как существенной потери МТ, так и в ее влиянии на сопутствующую патологию, включая НАЖБП.

Winder J. S. с соавт. (2017) также отмечают положительное влияние ГШ на течение НАЖБП, но отличием данного исследования от ранее упомянутых является использование в качестве диагностического метода определения НАЖБП компьютерной томографии (КТ). Авторами в период с 2006 по 2014 год было проведено лапароскопическое ГШ 986 пациентам с морбидным ожирением. При этом исходные данные КТ имели только 49 пациентов, из них НАЖБП была выявлена у 19 больных. По результатам послеоперационной компьютерной томографии, проведенной в среднем через 826 дней, у 16 человек (84,2%) отмечается радиологическое улучшение НАЖБП, у трех остальных явной регрессии не выявлено [137].

Aguilar-Olivos N. E. и соавт. (2015) на основе проведенного мультифакториального анализа делают заключение, что среди всех бариатрических процедур ГШ приводит к наиболее значимым клиническим и гистологическим улучшениям со стороны печени. Одиннадцать из 23 статей по ГШ, включенных в обзор, посвящены гепатостеатозу, регрессия НАЖБП отмечалась более чем у 75% пациентов. Это подтверждают и 14 других исследований, демонстрирующих значимые улучшения гистологических маркеров воспаления. Из 18 статей, посвященных обзору влияния бариатрической хирургии на фиброз, 16 свидетельствуют о его уменьшении или разрешении, в одном изменении степени фиброза не наблюдали, а в исследовании Mathurin P. и соавт. (2009) сообщается об ухудшении фиброза [138].

Часть авторов оценивали послеоперационную динамику НАЖБП по ежемесячным биохимическим анализам крови в течение года: в работе Ooi G. J. и соавт. (2017) потеря общей МТ приблизительно на 10–15% приводила к значительному снижению уровня АЛТ [139]. По этой же методике контролировали динамику НАЖБП после билиопанкреатического шунтирования (БПШ) с выключением 12-перстной кишки Stoyanov T. и соавт. (2016). Независимо от исходного ИМТ и длины общего участка тонкой кишки выявлено повышение уровня печеночных ферментов в послеоперационном периоде, особенно выраженное в первые 3 месяца; позднее значения трансаминаз нормализовались. Повышенные уровни АЛТ и АСТ к шестому году после операции наблюдались лишь у 1,8% пациентов [140].

Ряд хирургов столкнулись не только с положительными, но и с неблагоприятными последствиями подобных вмешательств. Так, в 2010 году Chavez-Tapia N. C. и соавт. опубликовали обзор 21 рандомизированных клинических исследований по эффекту бариатрических операций в отношении НАСГ. Число исследуемых варьировало от 7 до 381

человек, время наблюдения за ними – от 1 до 5 лет. В 11 исследованиях отмечается улучшение функционального состояния печени по биохимическим показателям крови. Что касается результатов гистологических исследований, то в 18 работах сообщается о значительной регрессии стеатоза, в 11 – об улучшении гистологических маркеров воспаления, в 8 работах – ухудшение гистологических показателей у небольшого числа пациентов, в том числе усиление фиброза печени.

Shouhed D. с соавт. (2017) сообщает как о положительных, так и об отрицательных последствиях бариатрических операций вплоть до усиления фиброза, печеночной недостаточности, летальных исходов.

Заключение

Метаболическая хирургия является весьма эффективным методом достижения значительного и стойкого снижения веса, при этом характеризуясь низким периоперационным риском, в случае обеспечения надлежащего отбора пациентов и долгосрочного послеоперационного наблюдения. Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтверждают превосходство хирургического лечения над консервативным в достижении гликемического

В уже упомянутом исследовании Mathurin P. с соавт. (2009) в течение 5 лет после операций наблюдалось усиление фиброза, особенно в течение первого года. Среди проводимых операций (БЖ, БПШ и ГШ) отличий во влиянии на состояние печени не обнаружено. К пятому году 95,7% пациентов имели степень фиброза $\leq F1$, и среди тех, у кого наблюдалась его прогрессия, в более 90% случаев увеличение произошло со степени F0 до F1 [133].

После БПШ усиление фиброза отмечают и Kral J. G. с соавт. (2004). Фиброз увеличился у 42 пациентов, уменьшился у 28 и остался в прежнем виде у 34 пациентов. В этой же статье сообщается о трех случаях (из 104 пациентов) развития цирроза после операции.

контроля. Многокомпонентные метаболические эффекты бариатрических операций приводят к снижению рисков микрососудистых и макрососудистых событий и к снижению общей смертности, а также дополнительные преимущества в виде улучшения качества жизни и снижение риска других расстройств, связанных с ожирением и диабетом, включая НАЖБП приводят к расширению показаний для метаболической хирургии.

Литература | References

1. V Henrikson. Can Small Bowel Resection Be Defended as Therapy for Obesity? *Obesity Surgery*. February 1994, Volume 4, Issue 1, pp 54–54.
2. Kremen A.J., Linner J.H., Nelson C.H. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg*. 1954; 140:439–448.
3. Payne J.H., DeWind L.T., Commons R.R. Metabolic observations in patients with jejunocolic shunts. *Am J Surg*. 1963; 106:273–289.
4. Lewis L.A., Turnbull R.B., Page I.H. Effects of jejunocolic shunt on obesity, serum lipoproteins, lipids, and electrolytes. *Arch Intern Med*. 1966; 117:4–16.
5. Mir-Madjlessi S.H., Mackenzie A.H., Winkelman E.I. Articular complications in obese patients after jejunocolic bypass. *Cleve Clin Q*. 1974; 41:119–133.
6. Pi-Sunyer F. Jejunoleal bypass surgery for obesity. *Am J Clin Nutr*. 1976; 29:409–416.
7. Scopinaro N. The IFSO and obesity surgery throughout the world. International Federation for the Surgery of Obesity. *Obes Surg*. 1998 Feb;8(1):3–8.
8. Buchwald H. Metabolic Surgery. In: Lucchese M, Scopinaro N. editors. Minimally Invasive Bariatric and Metabolic Surgery. New York: Springer, 1978, pp. 69–79.
9. Fobi M. A. Surgical treatment of obesity: a review. *J Natl Med Assoc*. 2004; 96:61–75.
10. Deitel M. Overview of operations for morbid obesity. *World J Surg*. 1998; 22:913–918.
11. Alden J.F. Gastric and jejunoleal bypass. A comparison in the treatment of morbid obesity. *Arch Surg*. 1977 Jul;112(7):799–806.
12. Scopinaro N., Gianetta E., Civalleri D., et al. Bilio-pancreatic bypass for obesity. Part II. Initial experience in man. *Br J Surg*. 1979; 66:618–620.
13. Scopinaro N. Thirty-five years of biliopancreatic diversion: notes on gastrointestinal physiology to complete the published information useful for a better understanding and clinical use of the operation. *Obes Surg*. 2011; 22:427–432.
14. Mason E.E. Vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Arch Surg*. 1982; 117:701.
15. Deitel M., Shikora S.A. The development of the surgical treatment of morbid obesity. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(5):365–371. doi:10.1080/07315724.2002.10719237
16. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama J Am Med Assoc*. 2004;292(14):1724–37.
17. Cummings D.E., Cohen R.V. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:175–81.
18. Cohen R., Caravatto P.P., Petry T. Surgery for Diabetes. *Curr Surg Rep*. 2013;1:160–6.
19. Sjöström L., Peltonen M., Jacobson P., et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307:56–65.
20. Cummings D.E., Flum D.R. Gastrointestinal surgery as a treatment for diabetes. *JAMA*. 2008;299:341–3.
21. Nassour I., Almandoz J.P., Adams-Huet B., Kukreja S., Puzifferri N. Metabolic syndrome remission after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Sep 20;10:393–402. doi: 10.2147/DMSO.S142731

22. Thaler J.P., Cummings D.E. Minireview: hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*. 2009;150:2518–25.
23. Madsbad S., Dirksen C., Holst J.J. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:152–64.
24. Salehi M., Woods S.C., D'Alessio D.A. Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23:2046–52.
25. Tremaroli V., Karlsson F., Werling M., et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab*. 2015;22:228–38.
26. Dirksen C., Jørgensen N.B., Bojsen-Møller K.N., et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia*. 2012;55:1890–901.
27. Breen D.M., Rasmussen B.A., Kokorovic A., et al. Jejunal nutrient sensing is required for duodenal-jejunal bypass surgery to rapidly lower glucose concentrations in uncontrolled diabetes. *Nat Med*. 2012;18:950–5.
28. Ryan K.K., Tremaroli V., Clemmensen C., et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. 2014;509:183–8.
29. Liou A.P., Paziuk M., Luevano Jr J.M., et al. Conserved shifts in the gutmicrobiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013;5:178ra41.
30. Saeidi N., Meoli L., Nestoridi E., et al. Reprogramming of intestinal glucose metabolism and glycemic control in rats after gastric bypass. *Science*. 2013;341:406–10.
31. Miras A.D., le Roux C.W. Mechanisms underlying weight loss after bariatric surgery. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2013;10:575–584. doi: 10.1038/nrgastro.2013.119.
32. Gualillo O., Lago F., Gómez-Reino J., Casanueva F.F., Dieguez C. Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action. *FEBS Letters*. 2003;552(2–3):105–109.
33. Wajnrach M.P., Ten I.S., Gertner J.M., Leibel R.L. Genomic organization of the human ghrelin gene. *Journal of Endocrine Genetics*. 2000;1(4):231–233.
34. Toshinai K., Yamaguchi H., Sun Y., et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*. 2006;147(5):2306–2314.
35. English P.J., Ghatei M.A., Malik I.A., et al. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002; 87: 2984–95
36. Horvath T.L., Diano S., Sotonyi P., et al. Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective. *Endocrinology*. 2001; 142:4163–4169.
37. Youssef A., Emmanuel J., Karra E., et al. Differential effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on appetite, circulating acyl-ghrelin, peptide YY3–36 and active GLP-1 levels in non-diabetic humans. *Obes Surg*. 2014 Feb;24(2):241–52.
38. Ochner C.N., Gibson C., Shanik M. Changes in neurohormonal gut peptides following bariatric surgery. *Int J Obes*. 2011;35(2):153–66.
39. Lee W.J., Chen C.Y., Chong K. Changes in postprandial gut hormones after metabolic surgery: a comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(6):683–90.
40. Pories W.J., Swanson M.S., MacDonald K.G., et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995 Sep; 222(3):339–50; discussion 350–2.
41. Scopinaro N., Adami G.F., Marinari G.M., et al. Bilio-pancreatic diversion. *World J Surg*. 1998;22(9):936–946. doi:10.1007/s002689900497
42. Rubino F., Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2002 Nov;236(5):554–9.
43. Rubino F., Gagner M., Gentileschi P., et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):236–42.
44. Rubino F., Forgione A., Cummings D.E., et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):741–9.
45. Yamamoto H., Kaida S., Yamaguchi T., Murata S., Tani M., Tani T. Potential mechanisms mediating improved glycemic control after bariatric/metabolic surgery. *Surg Today*. 2016 Mar;46(3):268–74.
46. Strader A.D., Vahl T.P., Jandacek R.J., Woods S.C., D'Alessio D.A., Seeley R.J. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2): E447–53.
47. Ochner C.N., Gibson C., Shanik M. Changes in neurohormonal gut peptides following bariatric surgery. *Int J Obes*. 2011;35(2):153–66.
48. Lee W.J., Chen C.Y., Chong K. Changes in postprandial gut hormones after metabolic surgery: a comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7(6):683–90.
49. Kohli R., Setchell K.D., Kirby M., et al. A surgical model in male obese rats uncovers protective effects of bile acids post-bariatric surgery. *Endocrinology*. 2013 Jul;154(7):2341–51.
50. Zhang X., Liu T., Wang Y., Zhong M., Zhang G., Liu S., Wu T., Rayner C.K., Hu S. Comparative Effects of Bile Diversion and Duodenal-jejunal Bypass on Glucose and Lipid Metabolism in Male Diabetic Rats. *Obes Surg*. 2016 Jul;26(7):1565–75.
51. Jahansouz C., Xu H., Hertz A.V. Bile acids increase independently from hypocaloric restriction after bariatric surgery. *Ann Surg*. 2016;264(6):1022–8.
52. Khan F.H., Shaw L., Zhang W. Fibroblast growth factor 21 correlates with weight loss after vertical sleeve gastrectomy in adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(11):2377–83
53. Ryan K.K., Tremaroli V., Clemmensen C. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature*. 2014;509(7499):183–8.
54. Speck M., Cho Y.M., Asadi A., Rubino F., Kieffer T.J. Duodenal-jejunal bypass protects GK rats from {beta}-cell loss and aggravation of hyperglycemia and increases enteroendocrine cells coexpressing GIP and GLP-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 May;300(5): E923–32.
55. Patriti A., Aisa M.C., Annetti C., Sidoni A., Galli F., Ferri I., Gullà N., Donini A. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):74–85.
56. Xu G., Stoffers D.A., Habener J.F., Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and

- improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999;48(12):2270–2276.
57. Zhou J., Wang X., Pineyro M. A., Egan J. M. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes*. 1999;48(12):2358–2366.
 58. Buteau J., El-Assaad W., Rhodes C. J., et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia*. 2004;47(5):806–815.
 59. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):11070–5.
 60. Ley R.E., Turnbaugh P. J., Klein S. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–3.
 61. Liou A.P., Paziuk M., Luevano J.J. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*. 2013;5(178):141r–78r.
 62. Li J.V., Ashrafian H., Bueter M. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut*. 2011;60(9):1214–23.
 63. Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2365–70.
 64. Furet J.P., Kong L. C., Tap J. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049–57.
 65. Pories W.J., Swanson M. S., MacDonald K.G., et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339–50. discussion 350–352.
 66. Adami G.F., Cordera R., Camerini G., Marinari G.M., Scopinaro N. Long-term normalization of insulin sensitivity following biliopancreatic diversion for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(5):671–673. doi:10.1038/sj.ijo.0802618
 67. Pories W.J., Swanson M. S., MacDonald K.G., et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339–50. discussion 350–352.
 68. Rubino F., Kaplan L. M., Schauer P. R., et al. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2010;251:399–405.
 69. Schauer P.R., Burguera B., Ikramuddin S., et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003 Oct;238(4):467–84.
 70. Ikramuddin S., Billington C., Lee W. J., et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomized, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:413–22.
 71. Ramos-Levi A.M., Matia P., Cabrerizo L., et al. C-peptide levels predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *Nutr Hosp*. 2013;28(5):1599–1603. doi:10.3305/nh.2013.28.5.6554
 72. Huang C.K., Shabbir A., Lo C. H., Tai C. M., Chen Y. S., Houg J. Y. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of type II diabetes mellitus in Chinese patients with body mass index of 25–35. *Obesity surgery*. 2011; 21(9):1344–9.
 73. Deitel M. Update: Why diabetes does not resolve in some patients after bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2011; 21(6):794–6.
 74. Hayes M.T., Hunt L. A., Foo J., et al. A model for predicting the resolution of type 2 diabetes in severely obese subjects following Roux-en Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2011;21:910–6.
 75. Ramos-Levi A.M., Matia P., Cabrerizo L., et al. Statistical models to predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *J Diabetes*. 2014;6:472–7.
 76. Lee W.J., Hur K. Y., Lakadawala M., et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:379–84.
 77. Still C.D., Wood G. C., Benotti P., et al. A probability score for preoperative prediction of type 2 diabetes remission following RYGB surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:38–45.
 78. Aminian A.1., Brethauer S. A., Andalib A., et al. Individualized Metabolic Surgery Score: Procedure Selection Based on Diabetes Severity. *Ann Surg*. 2017 Oct;266(4):650–657.
 79. Yska J.P., van Roon E. N., de Boer A., Leufkens H. G., Wilffert B., de Heide L. J., et al. Remission of type 2 diabetes mellitus in patients after different types of bariatric surgery: a population based cohort study in the United Kingdom. *JAMA Surg*. 2015; 150:1126–33.
 80. Schauer P.R., Kashyap S. R., Wolski K., et al. Bariatric Surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366:1567–76.
 81. Laferrère B., Teixeira J., McGinty J., et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2479–85.
 82. Rubino F., Nathan D. M., Eckel R. H., et al.; Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. *Obes Surg*. 2017 Jan;27(1):2–21.
 83. Sjöström L., Lindroos A. K., Peltonen M., et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683–93. 61–65, 94.
 84. Sjöström L., Peltonen M., Jacobson P., et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311:2297–304.
 85. Adams T.D., Davidson L. E., Litwin S. E., et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA*. 2012;308:1122–31.
 86. Sjöström L., Gummesson A., Sjöström C. D., et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:653–62.
 87. Sjöström L., Peltonen M., Jacobson P., et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012;307:56–65.
 88. Sjöström L., Narbro K., Sjöström C. D., et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357:741–52.
 89. Adams T.D., Gress R. E., Smith S. C., et al. Longterm mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007;357:753–61.
 90. Arterburn D.E., Olsen M. K., Smith V. A., et al. Association between bariatric surgery and longterm survival. *JAMA*. 2015;313:62–70.

91. Iaconelli A., Panunzi S., De Gaetano A., et al. Effects of biliopancreatic diversion on diabetic complications: a 10-year followup. *Diabetes Care*. 2011;34:561–7.
92. Sjöström L., Lindroos A. K., Peltonen M., et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351:2683–93.
93. Pories W.J., Swanson M.S., MacDonald K.G., et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*. 1995;222:339–50. discussion 350–352.
94. Rubino F., Shukla A., Pomp A., et al. Bariatric, metabolic, and diabetes surgery: what's in a name? *Ann Surg*. 2014;259:117–22.
95. Ali M.K., Bullard K.M., Saaddine J.B., Cowie C.C., Imperatore G., Gregg E.W. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010 [published correction appears in *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):587]. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1613–1624. doi:10.1056/NEJMsa1213829
96. Schauer P.R., Mingrone G., Ikramuddin S., Wolfe B. Clinical Outcomes of Metabolic Surgery: Efficacy of Glycemic Control, Weight Loss, and Remission of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(6):902–911. doi:10.2337/dc16-0382
97. Stamler R., Stamler J., Riedlinger W.F., Algera G., Roberts R.H. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978 Oct 6;240(15):1607–10.
98. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., Jensen M.D., Pories W., Fahrenbach K., Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724–1737.
99. Vest A.R., Heneghan H.M., Agarwal S., Schauer P.R., Young J.B. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012;98:1763–1777.
100. Wilhelm S.M., Young J., Kale-Pradhan P.B. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2014;48:674–682.
101. Sarkhosh K, Birch DW, Shi X, Gill RS, Karmali S. The impact of sleeve gastrectomy on hypertension: a systematic review. *Obes Surg*. 2012;22:832–837. doi: 10.1007/s11695-012-0615-2
102. Shimada YJ, Tsugawa Y, Iso H, Brown DFM, Hasegawa K. Association of bariatric surgery with risk of acute care use for hypertension-related disease in obese adults: population-based self-controlled case series study. *BMC Med*. 2017 Aug 23; 15(1):161.
103. Schiavon C.A., Bersch-Ferreira A.C., Santucci E.V., Oliveira J.D., Torreglosa C.R., Bueno P.T., 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;137:1132–42.
104. Pareek M., Bhatt D.L., Schiavon C.A., Schauer P.R. Metabolic Surgery for Hypertension in Patients With Obesity. *Circ Res*. 2019;124(7):1009–1024. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313320
105. Ortiz-Gomez C., Romero-Funes D., Gutierrez-Blanco D., et al. Impact of rapid weight loss after bariatric surgery on the prevalence of arterial hypertension in severely obese patients with chronic kidney disease. *Surg Endosc*. 2019 Sep 6. doi: 10.1007/s00464-019-07094-1
106. Głuszevska A., Gryglewska B., Gąsowski J., et al. Reduction of 24-h blood pressure variability in extreme obese patients 10 days and 6 months after bariatric surgery depending on pre-existing hypertension. *Eur J Intern Med*. 2019 Feb;60:39–45.
107. Sjöström L.J. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J. Intern. Med*. 2013; 273 (3): 219–234.
108. Sheng B., Truong K., Spittle H., Zhang L., Tong X., Chen L. The Long-Term Effects of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Remission, Microvascular and Macrovascular Complications, and Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2017 Oct;27(10):2724–2732.
109. Van Gaal L., Mertens I., De Block C. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875–880.
110. Vogel J., Franklin B., Zalesin K., Trivax J., Krause K., Chengelis D., McCullough P. Reduction in predicted coronary heart disease risk after substantial weight reduction after bariatric surgery. *Am J Cardiol*. 2007;99:222–226.
111. Arteburn D., Schauer D., Wise R., Gersin K., Fischer D., Selwyn C., Erisman A., Tsevat J. Change in predicted 10-year cardiovascular risk following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2009;19:184–189.
112. Chen Y., Corsino L., Shantavasinkul P., Grant J., Portenier D., Ding L., Torquati A. Gastric bypass surgery leads to long-term remission or improvement of type 2 diabetes and significant decrease of microvascular and macrovascular complications. *Ann Surg*. 2016;263:1138–1142.
113. Aggarwal R., Harling L., Efthimiou E., Darzi A., Athanasiou T., Ashrafian H. The effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review of cardiac imaging outcomes. *Obes Surg*. 2016;26:1030–1040.
114. Benotti P.N., Wood G.C., Carey D.J., et al. Gastric Bypass Surgery Produces a Durable Reduction in Cardiovascular Disease Risk Factors and Reduces the Long-Term Risks of Congestive Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 23;6(5). pii: e005126. doi: 10.1161/JAHA.116.005126
115. Domienik-Karłowicz J., Rymarczyk Z., Dzikowska-Diduch O., Wojciech L., Chmura A., Demkow U., Pruszczyk P. Emerging markers of atherosclerosis before and after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2015;25:486–493.
116. Hafida S., Mirshahi T., Nikolajczyk B. The impact of bariatric surgery on inflammation: quenching the fire of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23:373–378.
117. Coimbra S., Reis F., Ferreira C., et al. Weight loss achieved by bariatric surgery modifies high-density lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein oxidation towards atheroprotection. *Clin Biochem*. 2019 Jan;63:46–53.
118. Lira N.S., Macedo C.E.S., Belo G.M., et al. Analysis of the lipid profile of patients submitted to sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Rev Col Bras Cir*. 2018 Dec 10;45(6): e1967.
119. Climent E., Benaiges D., Flores-Le Roux J.A., et al. Changes in the lipid profile 5 years after bariatric surgery: laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 Aug;14(8):1099–1105.
120. Bagheri M.J., Talebpour M., Sharifi A., et al. Lipid profile change after bariatric surgeries: laparoscopic gastric plication versus mini gastric bypass. *Acta Chir Belg*. 2019 Jun;119(3):146–151.
121. Osto E., Doytcheva P., Corteville C., et al. Rapid and body weight-independent improvement of endothelial and high-density lipoprotein function after Roux-

- en-Y gastric bypass. Role of glucagon-like peptide-1. *Circulation*. 2015;131:871–881.
122. Schiavon C.A., Bersch-Ferreira A.C., et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (GastricBypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018 Mar 13;137(11):1132–1142. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130
123. Ahmed A.R., Rickards G., Coniglio D., Xia Y., Johnson J., Boss T., O'Malley W. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and its early effect on blood pressure. *Obes Surg*. 2009;19:845–849.
124. Peterli R., Steinert R. E., Woelnerhanssen B., et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg*. 2012;22:740–748.
125. Bariatric Surgical Practice Guide: Recommendations. Editor-in-Chief: Praveen Raj Palanivelu. Springer. 2017. 309 p.
126. Belentani S., et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*, 2000, no.132, pp.112–117.
127. Drapkina O.M., Ivashkin V. T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–38. (in Russ.)
Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, т. 24, № 4, с. 32–38.
128. Ivashkin V.T., Drapkina O. M., Maev I. V., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (in Russ.)
Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Трухманов А. С., Блинов Д. В., Пальгова Л. К., Цуканов В. В., Ушакова Т. И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015, № 6, с. 31–41.
129. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8078–93.
130. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;(148):547–555.
131. Major P., Pędziwiatr M., Rubinkiewicz M., et al. Impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease. *Pol. Przegl. Chir*. 2017;89(2):1–4.
132. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes. Surg*. 2006;16(10):1278–86.
133. Mathurin P., Hollebecque A., Arnalsteen L., et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532–540.
134. Froylich D., Corcelles R., Daigle C., Boules M., Brethauer S., Schauer P. Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2016;12(1):127–131.
135. Aldoheyan T., Hassanain M., Al-Mulhim A., Al-Sabhan A., Al-Amro S., Bamehriz F., Al-Khalidi H. The effects of bariatric surgeries on nonalcoholic fatty liver disease. *Surg. Endosc*. 2017;31(3):1142–1147.
136. Alli V., Rogers A. M. Gastric Bypass and Influence on Improvement of NAFLD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(6):25. doi:10.1007/s11894–017–0567–8
137. Winder J.S., Dudeck B. S., Schock S., Lyn-Sue J.R., Haluck R.S., Rogers A. M. Radiographic Improvement of Hepatic Steatosis After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes. Surg*. 2017;27(2):376–380.
138. Aguilar-Olivos N.E., Almeda-Valdes P., Aguilar-Salinas C.A., Uribe M., Méndez-Sánchez N. The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2016;65(8):1196–1207.
139. Ooi G.J., Burton P. R., Doyle L., et al. Effects of Bariatric Surgery on Liver Function Tests in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Obes. Surg*. 2017;27(6):1533–1542.
140. Stoyanov T., Cascales Sanchez P., Garcia Blazquez E., et al. Preoperative Nafld and Improved Liver Function after Biliopancreatic Derivation with Duodenal Switch in Morbidly Obese. *Clinical Nutrition*. 2016, Vol.35, 230 P.
141. Cazzo E., Pareja J. C., Chaim E. A. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. *Sao Paulo Med. J*. 2017;135(3):277–295.
142. Chavez-Tapia N.C., Tellez-Avila F.I., Barrientos-Gutierrez T., Mendez-Sanchez N., Lizardi-Cervera J., Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1): CD007340. Published 2010 Jan 20. doi:10.1002/14651858.CD007340.pub2
143. Shouhed D., Steggerda J., Burch M., Noureddin M. The role of bariatric surgery in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):797–811. doi:10.1080/17474124.2017.1355731
144. Kral J.G., Thung S.N., Biron S., et al. Effects of surgical treatment of the metabolic syndrome on liver fibrosis and cirrhosis. *Surgery*. 2004;135(1):48–58. doi:10.1016/j.surg.2003.10.003.