

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Гуссаова Соня Сосланбековна

**Влияние хирургической коррекции веса на течение хронической болезни
почек у больных с морбидным ожирением**

3.1.32. Нефрология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Бобкова Ирина Николаевна
Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Яшков Юрий Иванович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Ожирение и хроническая болезнь почек.....	12
1.2. Хирургические методы лечения ожирения.....	21
1.3. Влияние бариатрических операций на течение хронической болезни почек у больных с ожирением.....	27
1.4. Почечные риски бариатрических операций	36
1.5. Заключение	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Методы исследования	41
2.2.1. Клинико-лабораторное обследование	41
2.2.2. Оценка поражения почек	43
2.2.3. Специальные методы исследования.....	44
2.3. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов	45
2.4. Методика операций.....	49
2.5. Статистический анализ	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1. Клинические проявления хронической болезни почек у пациентов с ожирением до бариатрических операций и их взаимосвязь с выраженностью метаболических нарушений	55
3.2. Изучение сывороточных уровней адипокинов у пациентов с ожирением до бариатрических операций и их взаимосвязь с выраженностью метаболических нарушений	61
3.3. Изучение уровня нефрина в моче у пациентов с ожирением до бариатрических операций и его взаимосвязь с выраженностью метаболических нарушений	68
3.4. Обследование пациентов после бариатрических операций.....	74
3.4.1. Оценка динамики антропометрических показателей в общей группе пациентов с ожирением	74

3.4.2. Изучение динамики клинико-лабораторных показателей в общей группе пациентов с ожирением	77
3.4.3. Изучение динамики клинических проявлений хронической болезни почек, метаболических показателей у пациентов с ожирением	81
3.4.4. Изучение динамики лептина в крови	88
3.4.5. Изучение динамики нефрина в моче	89
3.4.6. Изучение предикторов благоприятного и неблагоприятного почечного прогноза	96
3.5. Оценка безопасности бариатрических операций	97
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ожирение (ОЖ) - хроническое прогрессирующее заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани. В настоящее время не вызывает сомнения, что патологическое увеличение объема жировой ткани в организме выходит далеко за рамки сугубо эстетической проблемы и является причиной развития целого ряда тяжелых, зачастую необратимых и приводящих к смерти заболеваний.

Особую опасность представляют тяжелые формы заболевания, или так называемое морбидное (от лат. *morbis* — болезнь) ожирение (МО). МО диагностируется при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² или при ИМТ ≥ 35 кг/м² с наличием серьезных осложнений, связанных с ОЖ (сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), желчнокаменная болезнь, дегенеративные заболевания суставов, онкологические заболевания, нарушения репродуктивной функции).

Согласно последним глобальным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. более 650 миллионов взрослых старше 18 лет страдали ОЖ [1]. Ученые NCD-RisC (Non-communicable Disease Risk Factor Collaboration, Международная коллаборация по факторам риска неинфекционных заболеваний) проанализировали данные 1698 популяционных исследований, посвященных динамике ИМТ в 200 странах, за период с 1975 по 2014 гг. с участием более 19,2 миллиона человек в возрасте 18 лет и старше [2]. Было установлено, что глобальное среднее значение ИМТ, стандартизованное по возрасту, возросло с 21,7 кг/м² в 1975 году до 24,2 кг/м² в 2014 году у мужчин и с 22,1 кг/м² до 24,4 кг/м² у женщин. Распространенность ОЖ увеличилась соответственно с 3,2 до 10,8 и с 6,4 до 14,9 процента. Используя Байесовскую иерархическую модель, исследователи прогнозировали, что при сохранении текущих тенденций к 2025 году глобальная распространенность ОЖ достигнет

18% среди мужчин и превысит 21% среди женщин, причем показатели МО превысят 6% и 9% соответственно.

ОЖ оказывает непосредственное повреждающее действие на почки, вызывая развитие ассоциированной с ОЖ гломерулопатии, особой формы «подоцитопатии» - неиммунного фокально-сегментарного гломерулосклероза. В качестве ведущих патофизиологических механизмов ассоциированной с ОЖ гломерулопатии обсуждаются нарушения внутрипочечной гемодинамики с формированием гиперфльтрации и ее последствий (альбуминурии (АУ), протеинурии (ПУ), развития фиброза), обусловленные наличием олигонефронии, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и действием продуцируемых адипоцитами веществ – адипокинов. Кроме того, неблагоприятные последствия воздействия ОЖ на почки могут быть результатом развивающихся в дальнейшем коморбидных состояний, таких как инсулинорезистентность (ИР), метаболический синдром, СД, АГ – общепризнанных факторов риска хронической болезни почек (ХБП). Сопутствующие ОЖ СД 2 типа, АГ являются наиболее распространенными причинами терминальной почечной недостаточности (ТПН). МО оказывает наиболее существенное влияние на почечные исходы, значительно ускоряя темпы прогрессирования ХБП до ТПН.

Высокая коморбидность, смертность, прежде всего в результате сердечно-сосудистых катастроф, снижение качества жизни, большие экономические затраты на лечение делают ОЖ одной из важнейших проблем здравоохранения, что диктует необходимость разработки новых терапевтических стратегий и программы профилактических мер.

Консервативная терапия ОЖ, включающая низкокалорийные диеты, дозированные физические нагрузки, медикаментозные и психотерапевтические методы, направлена на установление оптимального баланса потребления и расхода энергии в организме. Однако эффективность консервативного лечения при МО составляет всего 5-10%, поскольку большинству из пациентов не удастся

удержать достигнутый результат [3]. В таких ситуациях значимое и стабильное снижение веса возможно только с применением хирургических методов.

Бариатрические операции (БО) – хирургические вмешательства, выполняемые на органах желудочно-кишечного тракта с целью снижения массы тела (МТ). Основные задачи хирургического лечения – посредством значительного снижения МТ воздействовать на течение связанных с ОЖ заболеваний, улучшить качество жизни больных и отодвинуть угрозу преждевременной смерти [3]. За последние 2-3 десятилетия получены убедительные доказательства эффективности БО при СД 2 типа, и в настоящее время применительно к БО чаще употребляется термин «метаболическая хирургия».

В ряде исследований показано, что проведение БО позволяет предотвратить прогрессирование ХБП, а также включить пациентов с тяжелым ОЖ, достигших ТПН, в листы ожидания трансплантации почек. Установлено, что улучшение почечных исходов достигается, главным образом, за счет устранения гломерулярной гиперfiltrации и липотоксического действия адипокинов, уменьшения инфильтрации почечных структур жиром, что клинически проявляется снижением АУ/ПУ, нормализацией или стабилизацией функции почек.

Степень разработанности темы

Имеется ряд рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности БО у пациентов с ОЖ и СД 2 типа, в которых оценивалось, главным образом, влияние коррекции веса на контроль гликемии и возможность развития ремиссии диабета, в меньшей степени – влияние на сосудистые осложнения, в том числе поражение почек. В то же время в ряде работ, включавших более широкие когорты пациентов с ОЖ, показано, что проведение БО позволяет предотвратить прогрессирование ХБП, а пациентам с тяжелым ОЖ, достигшим ТПН, иметь возможность проведения трансплантации почек. Результаты главным образом экспериментальных работ дают основания полагать,

что улучшение ближайших почечных исходов, проявляющееся снижением альбуминурии/протеинурии (АУ/ПУ), нормализацией или стабилизацией функции почек, достигается за счет устранения нарушений внутрпочечной гемодинамики и липотоксического действия адипокинов. Однако остается неподтвержденным и нуждается в дальнейшем изучении потенциальное преимущество бариатрической хирургии в улучшении долгосрочных почечных исходов, так же как подлежат анализу неблагоприятные события после подобных операций.

Цель исследования

Изучить влияние хирургической коррекции веса на течение ХБП у больных с МО в ближайший и отдаленный период после БО.

Задачи исследования

У больных с ОЖ, имеющих показания к хирургической коррекции веса:

1. Изучить частоту развития ХБП, охарактеризовать ее клинические проявления, связь АУ, ПУ, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с выраженностью метаболических нарушений и тяжестью ОЖ.
2. Оценить динамику АУ, ПУ, СКФ и метаболических показателей на фоне стойкого снижения веса в ближайший и отдаленный период после БО, сравнить эффективность разных типов БО.
3. Определить концентрацию в сыворотке крови адипокинов – лептина и резистина и уровень экскреции с мочой маркера повреждения подоцитов - нефрина до хирургического лечения и после максимальной потери массы тела, охарактеризовать их связь с клиническими проявлениями ХБП и выраженностью метаболических нарушений.
4. Установить предикторы благоприятного и неблагоприятного прогноза ХБП после БО.
5. Изучить безопасность хирургического лечения ОЖ, оценив частоту развития почечных и других побочных эффектов.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике на большом клиническом материале проведена комплексная оценка влияния хирургической коррекции МТ на клиническое течение ХБП с одновременным изучением показателей, отражающих основные патогенетические механизмы повреждения почек при ОЖ – внутриклубочковой гиперфльтрации, ИР, повышенного уровня повреждающих адипокинов, подоцитарной дисфункции.

Впервые в клинических условиях продемонстрировано ранее вовлечение подоцитов в ассоциированные с ОЖ механизмы поражения почек, когда у пациентов с ОЖ еще не выявляются традиционные маркеры ХБП. Показано, что у пациентов с уже сформировавшейся ХБП повышение нефрина в моче коррелирует с выраженностью АУ/ПУ, нарушением функции почек. Это позволило обсуждать возможность определения нефринурии для ранней диагностики поражения почек и мониторинга течения ХБП у пациентов с ОЖ.

Впервые в России продемонстрировано, что эффективное снижение веса и коррекция сопутствующих ОЖ коморбидных состояний, достигнутые с помощью бариатрической хирургии, улучшают почечные исходы как в ближайший (в течение 1 года), так и отдаленный (до 5 лет) периоды после операции.

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор непосредственно участвовал на всех этапах исследования от теоретического обоснования и практической реализации поставленных задач до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику. Автором лично проведены поиск и анализ литературы по теме исследования, набор участников исследования, клиническое обследование и наблюдение за ними в течение 36 месяцев, формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных данных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволили выделить факторы риска развития и прогрессирования ХБП у пациентов с ОЖ, подтвердили эффективность и безопасность хирургического лечения ОЖ, положительное влияние БО на проявления ХБП при МО. Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в лечебный процесс отделения нефрологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Методология и методы исследования

Проведено проспективное когортное клинико-лабораторное исследование. На первом этапе исследования у пациентов с ОЖ, имеющих показания к бариатрическим операциям, оценены частота, клинические проявления ХБП и их связь с тяжестью ОЖ и выраженностью метаболических нарушений. На втором этапе исследования проведена оценка динамики антропометрических, клинико-лабораторных показателей обследованных пациентов после хирургического лечения, изучены почечные исходы. У части обследованных пациентов дополнительно до и после хирургической коррекции веса определены уровни адипокинов в крови и нефрина в моче. Для оценки безопасности хирургического лечения ОЖ проведен ретроспективный анализ последствий проведенных ранее операций.

Положения, выносимые на защиту

1. Проявления ХБП (АУ, ПУ, СКФ) у пациентов с ОЖ тесно связаны с тяжестью ОЖ, метаболическими нарушениями, с частотой выявления ассоциированных с ОЖ заболеваний, активностью секреции жировой тканью повреждающих адипокинов, уровнем в моче маркера подоцитарной дисфункции – нефрина.

2. БО являются эффективным методом лечения МО, позволяющим снизить вес. Потеря массы тела начинается уже через несколько месяцев, основное снижение веса (в среднем на 50 кг) происходит в течение первых двух лет после оперативного вмешательства и сохраняется длительно до 5 лет. Одновременно с потерей массы тела после хирургического лечения отмечается коррекция сопутствующих ОЖ дислипидемии, ИР, СД, АГ.

3. Нефропротективный эффект значительной и стойкой потери веса после БО, проявляющийся улучшением почечной функции и снижением частоты выявления и уровня АУ/ПУ, тесно взаимосвязан с устранением гиперфльтрации, снижением секреции жировой тканью лептина, уменьшением выраженности подоцитарной дисфункции, ослаблением влияния коморбидных состояний.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.32. Нефрология. Диссертационная работа соответствует области исследования специальности, в частности, пунктам 4, 10, 13 паспорта научной специальности 3.1.32. Нефрология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов исследования, репрезентативностью выборки (большой клинический материал – 240 пациентов), использованием современных диагностических методик и статистической обработкой материала в лицензионной программе IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corporation, США).

Апробация работы проведена 30 сентября 2022 г. на заседании сотрудников кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные положения диссертации были доложены на научно-практической конференции, приуроченной к празднованию в России Всемирного дня почки,

«Заболевание почек и ожирение» (Москва, 2018 г.), на конференции нефрологов Северо-Кавказского федерального округа «Актуальные вопросы нефрологии» (Владикавказ, 2018 г.), на объединенном IX съезде Научного Общества Нефрологов России и Национальной Ассоциации Нефрологов (Москва, 2019 г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в научно-практических журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, содержит 25 рисунков, 33 таблицы. Список литературы содержит 145 источников, среди них 45 отечественных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ожирение и хроническая болезнь почек

Распространенность ОЖ в XXI веке во всем мире сопоставима с масштабами пандемии [4]. По последним данным ВОЗ, более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имеют избыточный вес (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²), из них свыше 650 миллионов страдают ОЖ (ИМТ \geq 30 кг/м²) [1]. Прирост распространенности ОЖ является глобальной проблемой, прогнозируют, что в следующем десятилетии он достигнет 40% по всему миру [5]. Уменьшение доли населения с нормальной массой тела и увеличение популяции с избыточной МТ и ОЖ наблюдаются сегодня не только в развитых странах, но и в регионах с низким и средним уровнем дохода. Тяжелая форма заболевания, так называемое морбидное ОЖ (ИМТ \geq 40 кг/м²), встречается у 3-8% взрослого населения. Наибольшее число больных ОЖ выявлено в Мексике, США, Сирии. Россия занимает 19 место по распространенности ОЖ и 4 место по числу больных с ОЖ. В нашей стране около 60% людей имеют лишний вес и ОЖ, у женщин они выявляется в 2 раза чаще.

Согласно современной классификации [3], различают ОЖ двух типов: экзогенно-конституциональное, или алиментарно-конституциональное, первичное ОЖ, и симптоматическое, вторичное ОЖ (с установленным генетическим дефектом, церебральное, эндокринное и ятрогенное, обусловленное приемом ряда лекарственных препаратов). Всего 10% пациентов имеют симптоматическое ОЖ, а подавляющее большинство (90 %) страдают экзогенно-конституциональным типом данного заболевания [6].

ОЖ является независимым фактором риска преждевременной смерти, а также связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), АГ, СД, дислипидемии, СОАС, желчнокаменной болезни, дегенеративных заболеваний суставов, онкологических заболеваний и поражения почек.

Проблема ХБП является не менее острой: по данным отечественных и зарубежных исследователей, примерно 10% взрослых во всем мире страдают от той или иной формы почечной патологии [7, 8], причем распространенность ХБП растет, и прогнозируют, что к 2040 г. она станет пятой ведущей причиной смертности в мире. Почки - наиболее уязвимая мишень при ОЖ, так как они одними из первых берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке массы тела. Высокий ИМТ – один из наиболее значимых факторов риска развития ХБП [5, 9]. Эта взаимосвязь особенно очевидна при наличии МО и «экстремальной» степени ОЖ - так называемом «сверхожирении» (СО) - ИМТ ≥ 50 кг/м². У лиц без предрасполагающих заболеваний почек (воспалительных, иммуноопосредованных и т.д.) и других возможных причин развития ХБП (АГ, СД и т.д.), повышение ИМТ ассоциировано с появлением АУ, ПУ, высокая степень ОЖ связана со снижением СКФ, а также с более быстрыми темпами дальнейшего ее падения и развитием ГПН [5, 10].

Поражение почек при ОЖ - многофакторный процесс, включающий прямые, непосредственно связанные с ОЖ механизмы, определяющие развитие гломерулопатии, ассоциированной с ОЖ, и непрямые повреждающие почки кардио-метаболические факторы [11].

Наиболее раннее сообщение о поражении почек при ОЖ относится к 1923 г., когда W. Preble, обследовав 1000 больных с ОЖ, выявил у 410 АУ, не связанную с нефритом [12]. Позже, в 1974 г. J. Weisinger и соавт. впервые диагностировали у 4 больных нефротический синдром, ассоциированный с ОЖ [13]. Самым частым клиническим проявлением ассоциированной с ОЖ гломерулопатии является изолированный мочевого синдром в виде изолированной ПУ субнефротического уровня, реже - с микрогематурией [14]. ПУ нефротического уровня ($>3,5$ г/сут) встречается примерно в 30% случаев, при этом как правило отсутствуют отеки и гипоальбуминемия. В некоторых случаях ПУ может быть массивной (>20 г/сут), но даже в таких случаях наличие полного нефротического синдрома является исключением. [15] У части пациентов

единственным клиническим признаком наличия обусловленной ОЖ болезни почек может быть стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин.

В патогенезе ассоциированной с ОЖ нефропатии выделяют следующие ведущие звенья: нарушения внутрипочечной гемодинамики с развитием внутриклубочковой гиперфльтрации и непосредственное воздействие гормонов жировой ткани [16].

Впервые теория гиперфльтрации сформулирована В. Brenner в 1983 г. [17], который диагностировал развитие гиперфльтрации при олигонефронии — снижении массы действующих нефронов. В нефрологической практике абсолютная олигонефрония наблюдается у больных после удаления одной из почек, при врожденной гипоплазии почек. Относительный дефицит массы нефронов по сравнению с общей массой тела даже при нормальном количестве нефронов в почках при рождении - состояние относительной олигонефронии - может развиваться, в частности, у пациентов с ОЖ. В этом случае изменения внутрипочечной гемодинамики служат адаптивным механизмом, направленным на обеспечение адекватной гломерулярной перфузии на фоне возросших метаболических потребностей организма. В почечных клубочках происходит дилатация афферентных почечных артериол и спазм эфферентных артериол, повышение фильтрационной фракции и внутриклубочкового транскапиллярного гидравлического давления, что проявляется гиперфльтрацией. Развившиеся изменения внутрипочечной гемодинамики временно сохраняют повышенной СКФ, но впоследствии приводят к ее снижению и развитию почечной недостаточности. Абсолютными показателями гиперфльтрации считают величину фильтрационной фракции (скорость клубочковой фильтрации/почечный плазмоток $\times 100\%$) более 22% или отсутствие функционального резерва почек (способность почек увеличивать СКФ в ответ на белковую нагрузку или низкие дозы допамина) [16].

Указанные гемодинамические изменения связаны в первую очередь с активацией симпатической нервной системы и внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [18, 19]. Вызывая спазм

преимущественно выносящей артериолы, ангиотензин II обуславливает повышение внутриклубочкового давления и увеличение градиента почечного транскапиллярного давления. Спазм клубочковых артерий может приводить к перераспределению крови в почке: увеличивается шунтирование ее в сосуды почечных пирамид, что ведет к частичной ишемии структур почечной коры [20]. Гиперпродукция ангиотензина II, в том числе локально-почечная, стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагена, факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста $\beta 1$, которые способствуют нарастанию макрофагальной инфильтрации, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, и в итоге – прогрессированию гломерулосклероза [20]. Кроме того, ангиотензин II непосредственно увеличивает проницаемость базальной мембраны клубочков, таким образом способствуя нарастанию ПУ [7].

Системная гипертензия дополнительно увеличивает гломерулярный кровоток через расширенные артериолы со сниженной ауторегуляторной способностью, может приводить к необратимым артериолосклеротическим изменениям, которые в дальнейшем усугубляют гломерулярную гипертензию и гиперфильтрацию, формируя порочный круг [19].

Как и при диабетической нефропатии, связанная с ОЖ гиперфильтрация может иметь канальцевое происхождение. Повышенная реабсорбция глюкозы и натрия в проксимальных канальцах через натрий-глюкозный ко-транспортер (sodium-glucose linked transporter, SGLT) приводит к снижению нагрузки натрия на плотное пятно и дистальные канальцы, что, в свою очередь, активирует канальцево-гломерулярную обратную связь, вызывающую прегломерулярную вазодилатацию и увеличение СКФ [21].

Морфологически ассоциированная с ОЖ гломерулопатия проявляется гломеруломегалией (средний объем почечного клубочка почти в 3 раза больше, чем в норме) и фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) [19]. Среди подтипов ФСГС при ОЖ преобладает перихилярный вариант, что отражает чрезмерную нагрузку давлением на сосудистые полюса клубочков из-за нарушенной почечной гемодинамики. При электронномикроскопическом

исследовании ткани почек отмечают гипертрофию и снижение числа подоцитов, распластывание их на базальной мембране клубочка и появление участков оголенной базальной мембраны, что провоцирует развитие или усиление ПУ [14, 16].

Патологический процесс развивается не только клубочках, но и в других компартментах почки - канальцах, сосудах и интерстициальной ткани: наблюдается гипертрофия канальцев почек, увеличение внутриклубочкового матрикса и числа эндотелиальных и мезангиальных клеток. [14]

Повреждающее действие на почки связывают также с высокой метаболической активностью висцеральной жировой ткани, синтезирующей большое количество гормонов и биологически активных веществ (адипокинов), среди которых важная роль принадлежит лептину, резистину, адипонектину, висфатину [22]. В результате дисбаланса адипокинов запускается целый ряд патологических процессов: воспаление, оксидативный стресс, нарушение метаболизма липидов, дополнительная активация РААС и формирование ИР.

Один из первых открытых адипокинов - лептин (от греч. leptos – тощий) – пептидный гормон, выполняющий в организме множество важных функций. В норме лептин регулирует наступление чувства насыщения во время еды, увеличивает термогенез и скорость обменных процессов, повышает утилизацию глюкозы тканями, обеспечивает афферентную сигнализацию в центральную нервную систему о количестве жировой ткани. Несмотря на то, что у лиц с ОЖ, как правило, уровень лептина в крови высок, он не оказывает свойственных ему эффектов, что объясняется резистентностью к лептину [23]. Повышение индекса свободного лептина (соотношение концентрации лептина в нг/мкл и концентрации рецептора лептина в нг/мкл) происходит за счет снижения уровня растворимого рецептора лептина, коррелирующего со степенью абдоминального ОЖ. В исследовании отечественных авторов было показано, что у пациентов с метаболическим синдромом индекс свободного лептина в 15 раз больше, чем у пациентов группы сравнения, имеющих ИМТ до 27 кг/м², а также более высокий уровень лептинемии у женщин в сравнении с мужчинами [24].

В последние годы лептин рассматривают как фактор, оказывающий прямое воздействие на почки [20, 25]. При ОЖ рецепторы лептина активно экспрессируются в клубочках и канальцах почек. Высокая концентрация лептина индуцирует продукцию коллагена I типа и трансформирующего фактора роста β мезангиальными клетками, вызывает дисфункцию эндотелия и стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к гипертрофии, а затем и к склерозированию клубочков. Кроме того, избыток лептина обладает антинатрийуретическим действием и значительно усиливает ИР. У пациентов с ОЖ гиперлептинемия может сопровождаться увеличением степени гиперfiltrации, а затем снижением СКФ и развитием АУ [16, 26].

Роль резистина в метаболизме и гомеостазе организма изучена еще недостаточно. Первые данные о строении и функциях адипокина, «ответственного за развитие инсулинорезистентности», опубликовали зарубежные исследователи в 2001 г. [27]. Результаты их экспериментальных работ на мышах продемонстрировали контринсулярные эффекты резистина: прекращение инсулин-стимулированного входа глюкозы в адипоцит и, как следствие, нарушение толерантности к глюкозе и развитие ИР, улучшение чувствительности к инсулину после иммунонейтрализации антителами эндогенного резистина. Однако полученные в настоящее время противоречивые данные не позволяют однозначно судить о роли резистина в развитии ИР. В исследовании Майорова А.Ю., (2011г.) показано, что уровни резистина (а также уровень адипонектина) у пациентов с ранними формами нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), нарушение гликемии натощак) и с СД 2 типа были достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами, а уровни фактора некроза опухоли α и проинсулина – выше [28]. Зарубежные исследователи так же не подтвердили связь резистина с показателями ИР у пациентов с СД, однако выявили факторы, оказывающие независимое влияние на уровень этого адипокина: снижение СКФ и повышение С-реактивного белка [29].

Адипоцитокин адипонектин - плейотропный гормон, в норме проявляющий противовоспалительные, антифибротические, антитромбогенные, антиоксидантные, антиатерогенные, кардио- и нейропротекторные свойства, оказывающий антиапоптотическое действие на β -клетки поджелудочной железы [30]. Так, в работе отечественных авторов показано, что у женщин с абдоминальным ожирением сывороточный уровень высокомолекулярной изоформы адипонектина ниже, чем у женщин без абдоминального ожирения, а риск развития метаболического синдрома при концентрации этого адипокина в крови ниже 1,96 мкг/мл повышается в 3,9 раза [31]. В почках адипонектин через активацию АМФ-протеинкиназы ингибирует НАДФ-оксидазу, подавляет развитие воспаления, фиброза и окислительного стресса, предотвращая повреждение подоцитов [32]. В отечественных и зарубежных исследованиях подтверждено нефропротективное действие этого адипокина, в частности, продемонстрированы прямая корреляция сывороточного адипонектина с СКФ и обратные с уровнем ПУ и АУ, а также показано, что увеличение уровня адипонектина приводит к уменьшению АУ, гломерулярной гипертрофии и снижению выраженности воспалительной реакции в ткани почек [33, 34]. Однако высокий уровень адипонектина в сыворотке был также обнаружен у пациентов с ХБП, что можно объяснить нарушенным почечным клиренсом [35] и рассматривать этот адипокин как биомаркер почечной дисфункции, а не фактор риска прогрессирования ХБП [36]. При ожирении, СД, сердечной недостаточности и других состояниях, сопровождающихся снижением экспрессии рецепторов адипонектина, развивается резистентность к этому адипокину [37], которая может быть связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [30]. Так, Веберашвили И. и соавт. показали, что среди пациентов, получавших лечение программным гемодиализом и имевших высокую коморбидностью и повышенный уровень адипонектина, отмечалась наихудшая выживаемость [38].

Существенную роль в поражении почек при ожирении играет эктопическое отложение жира, то есть скопление липидных гранул вне жировой ткани с формированием так называемой жировой почки. Липидные включения

выявляются в подоцитах, мезангиальных и эпителиальных клетках почечных канальцев. Избыток свободных жирных кислот может повреждать подоциты, эпителиальные клетки проксимальных канальцев и тубулоинтерстициальную ткань с помощью различных механизмов, в частности, за счет повышения продукции активных форм кислорода и перекисного окисления липидов, способствуя нарушению гломерулярной проницаемости, формированию очагов фиброза в клубочках и интерстиции [39]. Риск ПУ увеличивается у пациентов с ХБП и гиперхолестеринемией, низким уровнем липопротеинов высокой плотности и высоким уровнем триглицеридов [39].

Неблагоприятное воздействие ОЖ на почки также может быть результатом развивающихся коморбидных состояний, таких как ИР, метаболический синдром (МС), СД, АГ, считающихся общепризнанными факторами риска ХБП [5, 10], а сопутствующие ожирению СД 2 типа, АГ являются наиболее распространенными причинами ТПН. Основными патогенетическими механизмами развития СД при ОЖ являются формирование ИР через нарушение сигнальных путей инсулина вследствие липолиза, высвобождение адипокинов, воспаление [40]. Гиперпродукция ангиотензина II, вызывая стойкую вазоконстрикцию, способствует снижению перфузии жировой ткани, что, в свою очередь, ведет к нарушению обмена глюкозы и свободных жирных кислот в адипоцитах, и впоследствии – к усугублению ИР [20].

Основную роль в формировании АГ при ОЖ отводят ретенции натрия и воды в условиях гиперинсулинемии. Инсулинобусловленная стимуляция $\beta 1$ -адренорецепторов сопровождается увеличением внутриклеточного цАМФ, что запускает синтез и выделение ренина в юктагломерулярных клетках почек [22].

Имеются исследования, посвященные клеточно-молекулярным механизмам повреждения подоцитов при ассоциированной с ОЖ гломерулопатии [41], однако роль экскреции с мочой маркеров подоцитарного повреждения, в частности, нефрина, у пациентов с ОЖ без СД изучена еще недостаточно.

Фильтрационный барьер клубочков почек состоит из подоцитов, базальной мембраны и эндотелиальных клеток капилляров. Подоциты с их

специализированной щелевой диафрагмой образуют основу фильтрационного барьера клубочков почек. Сложное структурное устройство подоцита обеспечивает широкий набор его функций и приспособительных реакций в физиологических условиях, но в то же время делает эту клетку очень чувствительной к повреждению [20]. После воздействия различных патогенных факторов (метаболических, токсических, гемодинамических) подоциты подвергаются структурно-функциональным изменениям. Признаками подоцитопатии являются сглаживание ножек подоцитов с нарушением проницаемости щелевидной диафрагмы, гипертрофия, апоптоз, отслоение подоцитов от БМК со сдуванием их в мочевое пространство и появлением в моче (подоцитурия), уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения), а также выявление в моче их структурных белков - нефрина, подоцина и др. [42]

С открытием в 1998 г. структурного белка щелевой диафрагмы подоцитов нефрина и установлением его решающей роли в предотвращении потери белков плазмы с мочой началась новая эра в изучении гломерулярных болезней, в том числе диабетической нефропатии [43]. Нарушения в структуре как самого нефрина, так и ассоциированного с ним белкового комплекса приводят к нарушениям архитектоники подоцитов и впоследствии к появлению белка в моче [44]. Единственным используемым в рутинной практике методом ранней диагностики ДН является определение уровня альбумина в моче. Однако в последние годы было подтверждено, что ультраструктурные и функциональные нарушения в подоцитах предшествуют повышению АУ и могут обнаруживаться даже при непродолжительном течении СД [45]. Вместе с тем было показано, что нефринурия является более специфичным и чувствительным маркером для ранней диагностики повреждения почек у больных СД [46], о чем свидетельствовала повышенная экскреция нефрина с мочой даже в стадии нормоальбуминурии [47]

ОЖ является существенным фактором риска прогрессирования предрасполагающих хронических нефропатий иммунной и неиммунной этиологии. В частности, при иммуноглобулин-А нефрите ОЖ увеличивает риск развития гипертонии, большой ПУ, тяжелых гистологических повреждений, худшей почечной выживаемости [48]. При СД как предрасполагающее, так и вновь развившееся ОЖ дополнительно увеличивает риск развития АУ и ПУ, гломеруломегалии и атрофии канальцев, нарушения функции почек [49, 50].

ОЖ ассоциировано с рядом факторов, предрасполагающих к развитию нефролитиаза [5]. В частности, камнеобразованию при ОЖ способствуют более низкие значения рН мочи, повышенная экскреция с мочой оксалатов, мочевой кислоты, ИР. Диета, богатая белком и натрием, может поддерживать кислую реакцию мочи, снижению в ней концентрации цитрата, повышению уровня мочевой кислоты, что также повышает риск камнеобразования [51].

Таким образом, ОЖ сегодня рассматривается как фактор риска развития и прогрессирования ХБП, ССЗ, а эффективная коррекция веса у больных ОЖ является важной составляющей нефро-кардиопротективной стратегии, направленной на отдаление развития ТПН, снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, представляющих основную причину гибели пациентов с ХБП.

1.2. Хирургические методы лечения ожирения

Изменение образа жизни, соблюдение диеты являются первыми и обязательными этапами лечения ОЖ. Однако для большинства пациентов, страдающих МО, изменение питания на длительный период времени представляет невыполнимую задачу. На фоне традиционной терапии не более 10 % больных ОЖ могут достичь желаемого результата лечения, поскольку большинство пациентов не могут самостоятельно преодолеть аномальную пищевую зависимость, сформировавшуюся годами [3]. Больным осложненным ОЖ, в первую очередь с сопутствующим СД 2 типа, труднее снизить массу тела и

добиться компенсации углеводного обмена. Несмотря на достаточно большой современный арсенал средств фармакотерапии СД 2 типа, оптимального гликемического контроля удается достичь менее 40% больным [52].

В настоящее время самым эффективным способом лечения ОЖ признана бариатрическая хирургия (БХ) (от др.-греч. βάρος — вес, тяжесть, и ἰατρεία — лечение) [53]. Хирургическое лечение ОЖ существенно сокращает частоту развития сопутствующих заболеваний, снижает смертность больных [54]. Кроме того, она позволяет существенно снизить финансовые затраты на лечение сопутствующих ОЖ заболеваний [3].

В основном к хирургическим методам лечения ОЖ прибегают у больных с ИМТ ≥ 40 кг/м² или у больных с ИМТ 35-40 кг/м² при наличии сопутствующих ОЖ заболеваний (СД 2 типа, ССЗ, заболевания суставов, СОАС), когда со стойким снижением веса ожидается улучшение течения последних. БХ также показана пациентам с ИМТ от 30 до 35 кг/м² при неудовлетворительном контроле СД 2 типа и тем пациентам, которым удалось снизить вес консервативными методами, однако не удалось долгосрочно удерживать полученный результат и начался обратный набор веса (даже если ИМТ не достиг 35 кг/м²) [3].

Хирургическое лечение позволяет сбросить 50-75% избытка веса, что соответствует нескольким десяткам кг исходной массы тела, а также снизить ИМТ на 10-15 кг/м² и более. После хирургических процедур поддерживать вес удается в среднем в течение 5-10 лет и более, в то время как на фоне традиционного лечения прибавка в массе тела отмечается в течение 6-24 месяцев после его окончания.

История бариатрической хирургии началась в 1952 г., когда шведский хирург V. Henriksson впервые произвел удаление 105 см тонкой кишки у молодой пациентки с целью снижения веса [55]. В последующие 1970–1980 гг. в мире стали широко использоваться различные варианты еюноилеошунтирования — апробировались различные способы наложения анастомозов, выключались из пищеварения участки тонкой кишки различной длины.

Основоположником современной метаболической хирургии считают Н. Buchwald, автора концепции частичного илеошунтирования (1963г.), целью которой было лечение атерогенных дислипидемий и предупреждение развития атеросклероза. Н. Buchwald и R. Varco в монографии «Metabolic Surgery» в 1978 г. сформулировали концепцию метаболической хирургии «как хирургическое управление нормальным органом или системой с целью достижения биологического результата улучшения здоровья». Отправной точкой в области БХ применительно к СД 2 типа стали работы W. Pories, опубликованные с 1992 г., в которых впервые заговорили о возможности значительного улучшения течения СД 2 типа после ГШ [56].

В течение последующих лет было предложено более 50 видов различных хирургических операций для лечения ОЖ. В настоящее время в РФ выполняется около 6000 БО в год [57].

Современный арсенал насчитывает несколько видов операций различной сложности: рестриктивные, гипоабсорбтивные (шунтирующие) и комбинированные [58, 59]. Рестриктивные процедуры сводятся к уменьшению размеров желудка, что вызывает быстрое насыщение и сокращает потребление калорий. Самыми распространенными рестриктивными процедурами являются продольная резекция желудка (ПРЖ), установка внутрижелудочного баллона и в меньшей степени - регулируемое бандажирование желудка. Рестриктивные малоинвазивные операции отличаются относительной безопасностью и простотой выполнения, хорошо переносятся больными, но во многих случаях, особенно при СО, их эффект оказывается нестойким. В основе действия гипоабсорбтивных и комбинированных операций лежит шунтирование различных отделов тонкой кишки, что позволяет уменьшить функциональную длину тонкого кишечника и существенно снижает всасывание питательных веществ. К гипоабсорбтивным операциям относится в настоящее время не применяемая в связи с большим числом осложнений операция еюноилеошунтирования. Наиболее эффективными считаются комбинированные операции, несущие в себе рестриктивный и гипоабсорбтивный элементы:

гастрошунтирование (ГШ) с наложением Y-образного анастомоза по Roux (Roux-en-Y), мини-желудочное шунтирование и билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) с «выключением» двенадцатиперстной кишки. Вместе с тем данные операции характеризуются большим риском развития нежелательных последствий. Подробная методика операций описана в главе Материалы и методы.

Основные механизмы воздействия современных бариатрических операций на метаболизм представлены на Рисунке 1.



Рисунок 1 - Механизмы воздействия бариатрических операций на метаболизм (Яшков Ю.И., Ершова Е.В. «Метаболическая» хирургия. Ожирение и метаболизм. 2011; 3: 65-68)

Рестриктивные или гастроограничительные операции, направленные на уменьшение размеров желудка, с первых дней после выполнения предполагают форсированный переход на сверхнизкокалорийную диету и лишь в последующем приводят к уменьшению жировой массы, в т.ч. висцеральной, и, соответственно, ИР. ПРЖ - наиболее современная из рестриктивных операций, помимо

гастроограничительного компонента включает удаление грелин-продуцирующей зоны фундального отдела, что способствует подавлению чувства голода [56].

При ГШ из пассажа пищи выключается большая часть желудка, двенадцатиперстная и начальный отдел тонкой кишки, а при БПШ – практически вся тощая кишка [56]. Большая эффективность операции ГШ по сравнению с рестриктивными операциями, как в снижении массы тела, так и в компенсации метаболических нарушений у больных ОЖ и СД 2 типа обусловлена вовлечением дополнительных механизмов воздействия на углеводный обмен: выключением двенадцатиперстной кишки, что приводит к прекращению выработки гастроинтестинальных гормонов, стимулирующих постпрандиальную секрецию поджелудочной железой ферментов и гормонов; инкретиновым эффектом, возникающим при раннем достижении химусом уровня L-клеток подвздошной кишки и обеспечивающим большую (на 25 -50%) стимуляцию секреции инсулина в ответ на пероральное введение глюкозы по сравнению с ее внутривенным введением; изменением взаимодействия кишечных пептидов, обладающих свойствами инкретинов и антиинкретинов (глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), глюкагона) [60].

Клинический эффект в отношении улучшения компенсации углеводного обмена при БПШ обеспечивают все выше перечисленные факторы, однако особенностью действия операции БПШ является селективная гипoaбсорбция жиров и сложных углеводов за счет позднего включения в пищеварение желчи и панкреатических ферментов, что способствует снижению концентрации свободных жирных кислот в системе воротной вены и, соответственно, уменьшению ИР, что является важнейшим фактором, способствующим улучшению течения СД [60].

Эффективность БО в снижении веса оценивается показателем %EWL (% excess weight loss - % потери избыточной массы тела), который рассчитывается по формуле: послеоперационная потеря массы тела/исходная избыточная масса тела x 100%. Отличным результатом операции считается $EWL \geq 75\%$, хорошим – $EWL \geq 50\%$, но $< 75\%$, неудовлетворительным - $EWL < 50\%$ [61]. При

бандажировании желудка показатель %EWL составляет в среднем 40–50 %, после ПРЖ - 55–65 %. Данный показатель у пациентов, перенесших операцию ГШ, достигает 70 %, у больных после БПШ - приближается к 75–90 % [6].

Высокая эффективность ряда БО в достижении ремиссии СД 2 типа подтверждена многочисленными работами отечественных и зарубежных исследователей. Показано, что частота ремиссий СД после ГШ после бариатрических вмешательств будет определяться, в том числе, его длительностью и компенсированностью [62, 63, 64]. Бариатрические, в первую очередь, шунтирующие операции во многих странах мира, в том числе в РФ, официально включены в национальные стандарты лечения ОЖ и СД 2 типа [3, 65].

Таким образом, метаболическая хирургия по сравнению с интенсивной медикаментозной терапией и коррекцией образа жизни демонстрирует превосходство в достижении снижения доз принимаемых лекарственных препаратов и улучшения метаболических показателей, что приводит к долгосрочным преимуществам в отношении регресса СД 2 типа и предупреждения развития осложнений [66].

Хирургическое лечение ОЖ не рекомендуется при: обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; беременности; онкологических заболеваниях, продолжительность ремиссии которых после лечения составляет менее 5 лет; психических расстройствах (тяжелых депрессиях, психозах, злоупотреблении психоактивными веществами, психопатиях); заболеваниях, угрожающих жизни в ближайшее время, тяжелых необратимых изменениях со стороны жизненно важных органов, в том числе ХСН III–IV функциональных классов, печеночная, а также почечная недостаточность и др. [3].

1.3. Влияние бариатрических операций на течение хронической болезни почек у больных с ожирением

Методы оценки СКФ при ожирении

В настоящее время остается дискуссионным вопрос о том, какой метод наиболее предпочтителен для определения СКФ у пациентов с ОЖ: расчетный или клиренсовый, с или без индексации на поверхность тела, с использованием креатинина, цистатина или других маркеров фильтрации. Согласно рекомендациям KDIGO 2012г. [67] для оценки функции почек рекомендовано использовать показатели креатинина сыворотки крови и расчетную СКФ. Вместе с тем в руководстве отмечены особые клинические ситуации, например, нестандартные размеры тела, к которым относится ОЖ, когда расчет СКФ дает менее точный результат. В этих случаях предложено использовать дополнительные подтверждающие тесты.

«Золотым стандартом» в качестве маркера фильтрации для оценки СКФ является инулин. Однако использование этого маркера не нашло широкого применения в клинической практике, прежде всего, из-за дороговизны инулина и сложности методики его оценки в крови и моче. Наиболее предпочтительной методикой проведения процедуры для измерения СКФ является катетеризация мочевого пузыря и непрерывная внутривенная инфузия маркера. Существенным недостатком этого метода является его инвазивность. Другой способ - сбор суточной мочи для определения клиренса креатинина - может быть обременительным для пациента и сопровождаться техническими ошибками, а сам эндогенный маркер иметь индивидуальную вариабельность секреции, что может приводить к завышению истинных значений СКФ. В качестве альтернативного метода оценки СКФ рассматриваются методы реносцинтиграфии с ^{125}I -йоталаматом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТРА (диэтилентриаминопентаацетат, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$) [67]. Использование этих методов ограничивается необходимостью наличия и оснащения радионуклидной лаборатории, а также возможной канальцевой

секрецией ^{125}I -йоталамата и невозможностью его применения у больных с непереносимостью йода. Следует отметить, что в настоящее время разрабатываются и внедряются новые малоинвазивные методы оценки функции почек для использования в клинических условиях, например, использование трансдермальных устройств для измерения скорости клиренса вводимого внутривенно флуоресцентного индикаторного агента [68], а также определение в плазме концентрации проэнкефалина [69].

Уравнение Cockcroft-Gault (1976 г.) на протяжении десятилетий использовалось для оценки клиренса креатинина при дозировке препаратов, выводимых через почки. Первоначальная формула, основанная на данных 249 пациентов мужского пола со стабильной функцией почек, учитывала фактическую массу тела, но упоминалось, что у пациентов с выраженным ОЖ или асцитом следует использовать поправочный коэффициент [70]. Однако у пациентов с ХБП или сердечной недостаточностью, у которых весьма высока вероятность гипергидратации, в том числе и субклинической, использование формулы, включающей массу тела, может приводить к завышению величины расчетной СКФ (рСКФ) [71]. До настоящего времени такой наиболее простой метод, как биоимпедансометрия, позволяющий оценивать состав тела, включая количество жира и жидкости, величину жировой и мышечной костной масс, повсеместного внедрения в широкую клиническую практику еще не получил.

Уравнение Salazar-Corcoran (1988 г.) было разработано специально для измерения клиренса креатинина у пациентов с ОЖ. Уравнение учитывало сухой вес («fat free mass»), и было показано, что оно превосходит метод Cockcroft-Gault с использованием общей массы тела, хотя уступает методу Cockcroft-Gault с поправкой на массу тела (поправочный коэффициент 40% означает учет 40% массы тела сверх «идеальной» массы тела пациента). Последнее уравнение являлось в то время наиболее точным для определения клиренса креатинина у пациентов с ОЖ, масса тела которых превышает 20-30% от их идеальной массы тела [70].

Уравнение Modification of Diet in Renal Disease, или MDRD (1999 г.), не включавшее массу тела, оказалось более точным методом, чем уравнение Cockcroft-Gault, однако оно было разработано для пациентов с почечной дисфункцией (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и по этой причине является менее точным по сравнению с современной формулой Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, или СКД-ЕРІ (2009 г.), разработанной аналогично уравнению MDRD, но имеющей бóльшую доказательную базу, более полное отражение расовых особенностей, и способной более точно рассчитывать СКФ у пациентов с нормальной функцией почек [70].

Формулы MDRD и СКД-ЕРІ выражают рСКФ в мл/мин/1,73 м², т.е. индексированную для нормализованной площади поверхности тела (ППТ), что позволяет сравнивать функцию почек у людей с разным составом тела. Уравнение СКД-ЕРІ было разработано и ретроспективно проверено у 8 254 пациентов из 10 исследований. Средний рост в выборке обследованных лиц при разработке этой формулы составлял 170 ± 10,0 см, средний вес - 82,0 ± 20,0 кг, а ППТ - 1,93 ± 0,20 м² [72], поэтому у пациентов с нормальным диапазоном ППТ индексированная рСКФ в большинстве случаев сравнима с деиндексированной рСКФ, выраженной в мл/мин, получаемой путем умножения текущей индексированной рСКФ на истинную ППТ пациента, а затем деления ее на 1,73 (рСКФхППТ/1,73) [73]. Однако у пациентов с нестандартной ППТ значения рСКФ в мл/мин/1,73 м² и рСКФ в мл/мин могут оказаться несопоставимыми.

В исследованиях недавнего метаанализа, посвященного проблеме выбора метода оценки СКФ у пациентов с ОЖ, с клиренсовыми методами сравнивались разные расчетные формулы: Cockcroft-Gault, MDRD, СКД-ЕРІ [74]. Одни авторы отметили существенное повышение точности расчета СКФ с использованием уравнения Cockcroft-Gault при коррекции на массу тела [75]. В другом крупном исследовании сравнивалась эффективность уравнений MDRD и СКД-ЕРІ с инулином или йогексолом у 598 пациентов с ИМТ ≥35 кг/м². Медиана абсолютной погрешности была значительно выше, а точность значительно меньше для MDRD по сравнению с СКД-ЕРІ. Однако расчетные СКФ (как MDRD, так и СКД-ЕРІ)

значительно завышали измеренную СКФ, при этом деиндексация увеличивала завышенную оценку [76]. В недавнем исследовании Kittiskulnam P. и соавт. напротив, было показано, что расчетные уравнения (MDRD и СКД-EPI) у пациентов с ОЖ занижают эталонную СКФ, измеренную методом оценки плазменного клиренса ^{99m}Tc -DTPA [77]. Однако, по мнению Смирнова А.В., проблема не в том, завышает или занижает величина рСКФ, установленная, например, по формуле СКД-EPI, значение истинной СКФ, а в том, насколько она отклоняется [71]. В зарубежных исследованиях для оценки точности каждого уравнения используется вычисление процента случаев, в которых рСКФ находится в пределах $\pm 30\%$ (P30) измеренной СКФ [78]. По данным Nacife С. и соавт., при ОЖ I степени наибольшую точность показали Salazar-Corcoran и MDRD, а при ОЖ II и III степени - формулы СКД-EPI и MDRD [79].

В ряде исследований были подтверждены лучшая точность, и чувствительность (т.е. более раннее выявление снижения СКФ) формул, включающих сывороточный цистатин С для установления рСКФ у людей с избыточной массой тела [80, 81]. Цистатин С представляет собой низкомолекулярный белок, продуцируемый ядродержащими клетками с постоянной скоростью с последующей клубочковой фильтрацией. Катаболизм цистатина С тубулярными клетками в почках не позволяет определить его содержание в моче, но, в отличие от креатинина сыворотки, пищевой белок не влияет на концентрацию цистатина С в сыворотке. В целом цистатин С в сыворотке, по-видимому, не имеет преимуществ перед креатинином сыворотки при сравнении в качестве единственных маркеров, но их комбинация продемонстрировала более высокую точность по сравнению с каждым из них по отдельности, учитывая, что цистатин С имеет тенденцию занижать, а креатинин - переоценивать истинную СКФ [74]. Эксперты KDIGO рекомендуют его использовать для подтверждения диагноза ХБП в случае СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² при отсутствии каких-либо маркеров почечной патологии, а также в других ситуациях в качестве альтернативы, дополняющей расчет СКФ по креатинину с использованием формулы СКД-EPI. Вместе с тем, для расчета СКФ по цистатину

С также есть свои ограничения: сахарный диабет, ОЖ, дисфункции щитовидной железы, применение кортикостероидов, наличие гетерофильных антител к цистатину С и т.д. Все это наравне с высокой стоимостью данного метода не привело к распространению данного метода в широкой клинической практике [82].

Изменение СКФ в ближайшие и отдаленные сроки после БХ

Потеря мышечной массы одновременно с массивной потерей веса после БХ может затруднять сравнение предоперационной и послеоперационной СКФ, оцениваемой с помощью креатинина, приводя к завышению послеоперационной СКФ. Стандартизация функции почек к площади поверхности тела явилась попыткой учесть потерю веса.

Самое раннее исследование о влиянии БХ на функцию почек было опубликовано в 1980 году [83]. Brochner-Mortensen J. и соавторы у 8 пациентов с МО спустя 12 месяцев после операции еюноилеошунтирования и потери веса исследовали динамику СКФ, оцененной клиренсом эндогенного креатинина. Было выявлено значимое уменьшение, со 153 до 123 мл/мин, деиндексированной СКФ, то есть СКФ с учетом не стандартной, а фактической площади поверхности тела пациентов до и после операции ($2,33 \text{ м}^2$ и $1,93 \text{ м}^2$). Это также объяснялось уменьшением степени выраженности гиперфльтрации. Однако средний уровень СКФ, индексированной к стандартной поверхности тела ($1,73 \text{ м}^2$), достоверно не менялся (со 114 до 110 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$).

В дальнейшем было опубликовано множество исследований по оценке влияния хирургической коррекции веса на СКФ в период до года наблюдения после операции, результаты которых зависели, во-первых, от исходного функционального состояния почек, а во-вторых, от способов определения СКФ. Так в исследовании Favre G. и соавт. у 175 пациентов у пациентов с исходно нормальной и повышенной фильтрацией после хирургической коррекции веса скорригированная на фактическую поверхность тела СКФ в среднем уменьшалась со 136 ± 24 до 115 ± 21 мл/мин, $p < 0.001$, а СКФ, приведенная к стандартной ППТ

(1,73 м²), сохранялась стабильной (107 ± 15 против 108 ± 13 мл/мин/1,73 м², $p=0.49$) [84]. Wee Z. и соавт. у 557 пациентов с ОЖ и сохранной функцией почек, оценивая динамику СКФ через год после БХ с использованием формулы СКД-ЕРІ, показали положительное влияние коррекции массы тела на функцию почек с умеренным, но статистически значимым улучшением рСКФ [85].

Результаты исследования Abernathy O.L. и соавт., посвященного влиянию БХ на функцию почек у пациентов с ОЖ с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², продемонстрировали улучшение функции почек после снижения веса: средняя СКФ исходно составляла 49 ± 8 мл/мин/1,73 м², а через год увеличилась до 64 ± 15 мл/мин/1,73 м², $p = 0,025$ [86]. Влияние на почечную функцию, как отметили авторы, может быть как прямым следствием потери веса, так и косвенным эффектом за счет устранения или уменьшения влияния коморбидных состояний.

В недавнем исследовании Grangeon-Charon C. и соавт. у 10 пациентов с ОЖ и ХБП 3 стадии до и через год после БХ сравнили два способа индексации СКФ, измеренной по клиренсу ⁵¹Cr-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота, меченная ⁵¹Cr): масштабирование по ППТ и по показателю объема внеклеточной жидкости (ОВЖ), оцененному по распределению ⁵¹Cr-ЭДТА. Было показано, после БХ СКФ_{ППТ} существенно не изменилась (53 ± 18 против 56 ± 17 мл/мин/1,73 м²), а СКФ_{ОВЖ} на фоне снижения веса и ОВЖ увеличилась (42 ± 13 против 50 ± 14 мл/мин/12,9 л, $p = 0,037$), что позволило авторам сделать вывод о том, что учет ОВЖ может быть наиболее приемлемым способом масштабирования СКФ для оценки изменений функции почек после БХ [87].

Более корректные результаты оценки СКФ до и после БХ связывают с применением в качестве маркера фильтрации цистатина, из расчетных методов большую точность продемонстрировала рСКФ (СКД-ЕРІ) с использованием комбинации креатинина и цистатина [58]. Результаты недавнего исследования этого же автора подтвердили, что бариатрическая хирургия была связана с более медленным ежегодным снижением рСКФ_{креат-цис}: $-0,41$ (95% ДИ, от $-0,74$ до $-0,08$) мл/мин/1,73 м² в год в течение среднего периода наблюдения 9,2 лет для группы оперированных пациентов, и $-1,44$ (95% ДИ, от $-1,76$ до $-1,11$) мл/мин/1,73 м² в год

в течение 8,2 лет для группы неоперированных ($p < 0,001$). При использовании $rСКФ_{креат}$ результаты оказались сходными: $-0,86$ (95% ДИ, от $-1,16$ до $-0,56$) мл/мин/1,73 м² в год в первой группе и $-1,49$ (95% ДИ, от $-1,84$ до $-1,15$) мл/мин/1,73 м² в год - во второй ($p = 0,01$) [88].

В настоящее время продолжают накапливаться результаты исследований отдаленных последствий хирургической коррекции веса, в том числе влияние на функцию почек [58, 89, 90]. В частности, анализ 9-летнего наблюдения за 985 пациентами с МО после гастрошунтирования показал, что по сравнению с группой неоперированных больных с ОЖ, имеющих сходные демографические, лабораторные показатели и коморбидность, после БО на 58% уменьшился риск 30% снижения СКФ, на 57% уменьшился риск удвоения сывороточного креатинина [89]. Благоприятные почечные исходы наблюдались у больных МО независимо от наличия или отсутствия у них АГ и СД. Однако, в обследованной группе был всего 91 пациент с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², что требовало отдельного анализа отдаленных последствий БХ у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. В 2016 году Iman T.H. и соавторы опубликовали результаты 3-х летнего наблюдения за наиболее тяжелой когортой больных МО с СД, АГ и ХБП 3-4 стадий ($n = 714$), подвергшихся БО (у 58% проведено лапароскопическое гастрошунтирование, у 42% - продольная резекция желудка) [90]. Авторы отметили, что уже к 3 месяцу наблюдения одновременно с потерей веса (хотя наиболее выраженное снижение ИМТ наблюдалось к 10-12 месяцу после операции) наблюдалось увеличение расчетной СКФ (по СКД-ЕРІ) в среднем на 12,58 мл/мин/1,73 м², улучшение фильтрации сохранялось через 2 и 3 года наблюдения, хотя к 3 году оно было менее выраженным ($+9,84$ мл/мин/1,73 м²). При этом лечение ОЖ с помощью гастрошунтирования сопровождалось большей потерей массы тела, а увеличение $rСКФ$ было более выраженным (в среднем с 48,4 мл/мин/1,73 м² до 65,3 мл/мин/1,73 м²), по сравнению с больными, которым была произведена вертикальная рукавная гастропластика (в среднем с 48,5 мл/мин/1,73 м² до 61 мл/мин/1,73 м²).

Влияние БХ на альбуминурию, протеинурию

Имеется множество работ, оценивающих влияние потери веса после БХ на выраженность АУ/ПУ. В уже упомянутом обзоре Volignano D., включавшем анализ 13 исследований по БХ, значимое снижение уровня АУ в течение 1-2 лет после хирургической коррекции веса было подтверждено в 6 данных работах, а уменьшение ПУ – в 5 [91]. В 2016 году опубликован метаанализ 30 исследований по БХ, подтвердивших положительное влияние потери веса на СКФ, АУ и ПУ [92].

В недавнем канадском исследовании McIsaac M. и соавт. [93] было изучено изменение соотношения альбумин/креатинин мочи (albumin-to-creatinine ratio, ACR) у пациентов с ОЖ в течение 24 месяцев после БО. Исследователи показали, что через 6 месяцев ACR снизилось с 5,1 (3,7–7,5) до 2,3 (1,2–3,6) мг/ммоль ($p=0,007$) и до 1,4 (0,9–3,7) мг/ммоль через 2 года наблюдения ($p<0,001$). Устранение гиперфльтрации, восстановление баланса адипокинов и инкретинов, а также уменьшение системного воспаления на фоне коррекции массы тела способствуют снижению АУ [94, 95, 96].

Большинство рандомизированных клинических исследований, посвященных БХ при СД 2 типа, в основном сосредоточены на гликемическом контроле и ремиссии диабета, в меньшей степени - на микро- и макрососудистых осложнениях диабета. В одной из подобных работ авторы изучили долгосрочное влияние БО на диабетическую нефропатию [97]. Среди 101 пациента с предоперационным диабетом через 5 лет после хирургической коррекции массы тела 73% имели хороший гликемический контроль, а 27% - ремиссию СД. АУ снизилась у 77% и отсутствовала у 51% пациентов в долгосрочной перспективе, что отразилось в снижении медианы ACR в группе с 80,0 (45,0–231,0) мг/г исходно до 30 (7–94) мг/г при последнем контрольном осмотре. Таким образом, метаболическая хирургия значительно улучшает гликемический контроль при СД 2 типа и предвещает более эффективное снижение бремени микрососудистых осложнений и более благоприятный профиль побочных эффектов, чем

интенсивная медикаментозная терапия, а пациенты с диабетической болезнью почек представляют собой подгруппу пациентов с СД и ОЖ, которым БХ может принести особую пользу [98].

Выяснение клеточных и молекулярных основы ренопротекторных эффектов метаболической хирургии в настоящее время базируется на экспериментальных моделях диабетической болезни почек [99, 100, 101]. Иммуногистохимическое исследование почек ткани почек грызунов после БХ продемонстрировало увеличение количества и снижение механического растяжения подоцитов, улучшение структурной целостности щелевых диафрагм, повышение экспрессии нефрина и уменьшение инфильтрации макрофагов и фиброза.

Бариатрическое лечение ОЖ и трансплантация почки

Как правило, у пациентов с терминальной стадией ХБП ИМТ более 40 кг/м² считается противопоказанием к трансплантации почки из-за худших ее исходов, включающих более высокие показатели смертности, задержки функции и недостаточности трансплантата, впервые возникшего диабета после трансплантации. В этой связи БХ может сыграть важную роль в улучшении доступности трансплантации почки для пациентов с тяжелым ОЖ. Одно из первых ретроспективных исследований, продемонстрировавших эффективность хирургической коррекции веса посредством лапароскопического шунтирования желудка у 30 больных МО с ХБП, включая 10 пациентов с диализзависимой ТПН, было опубликовано в 2004 г. [102]. Трое из диализных пациентов после снижения веса была успешно проведена трансплантация аллогенной трупной почки, четырем – родственная трансплантация почки, трое поставлены в список ожидания.

В настоящее время нет единого мнения относительно оптимального времени проведения и идеального типа БО для реципиентов почечного трансплантата. Некоторыми отечественными и зарубежными авторами операцией выбора при лечении МО у пациентов с ТПН признается претрансплантационная

лапароскопическая ПРЖ как современное бариатрическое вмешательство с наиболее низкими рисками послеоперационных осложнений [103, 104, 105]. ПРЖ также не изменяет фармакокинетику назначаемых после трансплантации почки иммуносупрессивных препаратов, и не приводит к недостаточной или чрезмерной иммуносупрессии, в отличие от более эффективной для стойкого снижения веса операции ГШ. Veroux M. и соавт. оптимальным временем для проведения ГШ считают 6-12 месяцев после трансплантации почки, когда иммуносупрессия находится на самом низком уровне и небольшие колебания уровней препаратов в крови не будут оказывать существенного влияния на функцию трансплантата [106].

1.4. Почечные риски бариатрических операций

Как отмечено выше, ОЖ ассоциировано с высокой частотой развития нефролитиаза, поэтому можно было бы ожидать, что потеря веса снизит риск камнеобразования. Однако некоторые виды БХ, главным образом гипоабсорбтивные и смешанные операции, способствуют увеличению, а не снижению риска камнеобразования [58, 107]. Так, в одном из наблюдательных исследований (762 пациента, подвергшихся БХ, в сравнении с 762 неоперированными больными МО) было показано, что отдаленный риск развития нефролитиаза у больных с ОЖ после БХ увеличивается с 4,3% до 11,1% [107].

Mishra T. и соавт. показали, что через 3 года наблюдения за 1802 оперированными у 133 (7,4%) из них развилась мочекаменная болезнь, в том числе у 122/1503 (8,12%) пациентов, перенесших гастрощунтирование с наложением Y-образного анастомоза по Roux и только у 11/299 (3,68%) пациентов после резекции желудка ($p < 0,001$) [108]. Авторы другого крупного исследования по данным анализа 116 304 случаев проведения разных БО у пациентов с ОЖ показали, что после операции билиопанкреатического шунтирования с «выключением» двенадцатиперстной кишки риск нефролитиаза более чем в 2,1 раза выше, чем при операции гастрощунтирования с наложением Y-образного

анастомоза по Roux, в 3,4 раза выше, чем при продольной резекции желудка и в 4,5 раза выше, чем после бандажирования желудка [109]. Мужской пол был ассоциирован с общим 1,63-кратным увеличением риска диагностирования новых камней.

После мальабсорбтивных и комбинированных БО кальций, необходимый для выведения оксалатов, поступающих с пищей, в просвете кишечника омыляется избытком свободных жирных кислот. Это приводит к повышению уровня несвязанных оксалатов в кишечнике, активному их всасыванию в кровь и выведению с мочой. Кроме того, на фоне высокой концентрации желчных кислот проницаемость кишечной стенки для оксалатов увеличивается. Помимо повышенной оксалурии образованию оксалатных и оксалатно-кальциевых камней способствуют низкий уровень цитрата в моче при недостаточном употреблении овощей и фруктов и олигурия, обусловленная водной депривацией при гастроограничительных операциях, а также диареей после шунтирующих операций. С целью снижения выраженности оксалурии после подобных операций пациентам рекомендуется достаточное употребление жидкости и прием цитрата кальция.

В более редких случаях перенасыщение мочи оксалатом кальция вызывает развитие оксалатной нефропатии (острого или хронического тубулоинтерстициального нефрита, депозиции оксалата кальция в ткани почек), которая может лежать в основе прогрессирующего ухудшения функции почек у больных ОЖ после хирургической коррекции веса [58, 110, 111, 112]. Для лечения оксалатной нефропатии наряду с диетическими рекомендациями назначаются препараты цитрата кальция, секвестранты желчных кислот, а в некоторых случаях -процедуры гемодиализа.

Ближайшим почечным осложнением БХ может быть острое повреждение почек (ОПП), которое по данным разных авторов развивается у 2,9-7,5% больных [58]. Факторами риска ОПП при проведении и в ближайший период после БО являются более высокий ИМТ, исходно сниженная СКФ, предоперационное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов

рецепторов ангиотензина II, интраоперационная гипотензия, инфекционные осложнения [113, 114]. К редкому специфическому осложнению БХ, часто требующему экстракорпоральных методов лечения, относится ОПП вследствие длительного давления определенных групп мышц на операционный стол с развитием рабдомиолиза [115]. Профилактика данного осложнения заключается в следующем: установка внутрижелудочного баллона перед основным оперативным вмешательством у пациентов со сверхжирением с целью снижения веса до 20 кг; разделение сложных операций на этапы с целью сокращения продолжительности операции; применение специальных подушек, располагаемых под выступающие части тела; быстрая активизация пациентов в послеоперационном периоде.

1.5. Заключение

Распространенность ОЖ, в том числе и морбидного, неуклонно растет во всем мире. БХ заняла лидирующую позицию в лечении МО, продемонстрировав свою эффективность в долгосрочном снижении массы тела и коррекции таких ведущих факторов риска ХБП, как СД 2 типа, АГ. Подтверждено, что потеря избыточной массы тела после БХ является мощной детерминантой устранения гиперфильтрации – одного из ведущих механизмов развития и прогрессирования ХБП при ОЖ [51]. Нефропротективный эффект значительной и стойкой потери массы тела обусловлен также уменьшением секреции жировой тканью адипокинов, активации РААС. Результаты исследований ближайших (в течение года) и отдаленных (через 2–3 года) последствий хирургической коррекции массы тела демонстрируют положительные почечные исходы, в частности, улучшение или стабилизацию СКФ, снижение риска удвоения сывороточного креатинина, появления альбуминурии [51]. Однако для окончательного суждения о влиянии БХ на течение ХБП необходимы большие рандомизированные проспективные исследования с более длительным (10 лет и более) сроком наблюдения, в том числе с использованием, помимо креатинина, других маркеров фильтрации, более

чувствительных и менее зависимых от массы тела, требуется более тщательный анализ отдаленных почечных последствий БХ у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек, включая больных с диализной стадией ХБП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

В исследование включены пациенты с ОЖ различных степеней, которым по причине безуспешности консервативных методов лечения ОЖ и наличия сопутствующих ОЖ заболеваний, проведены БО в центрах хирургии веса г. Москвы (Центр эндохирургии и литотрипсии, 2013 - 2019 гг. n=154, Институт пластической хирургии и косметологии, n=86, 2017-2019 гг.).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст 18 лет и старше.
2. Установленный диагноз: «Ожирение» с ИМТ ≥ 40 кг/м² или с ИМТ ≥ 35 кг/м² и наличием ассоциированных с ОЖ заболеваний.
3. Наличие письменных информированных согласий пациента на оперативное вмешательство и на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Возраст младше 18 лет.
2. Наличие или развитие не связанной с ожирением почечной патологии: аномалии развития почек, поликистозная болезнь почек, хронический гломерулонефрит, системное заболевание с поражением почек (системная красная волчанка, системный васкулит и т.п.).
3. Наличие единственной почки (вследствие травмы, опухоли, тромбоза и др.).
4. Беременность.

У всех пациентов оценены метаболические показатели, маркеры ХБП, их динамика после хирургического лечения, изучены почечные исходы. У большей части пациентов, осмотренных после операции, дополнительно определены сывороточные уровни лептина и резистина и уровни нефрина в моче до и после БО.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-лабораторное обследование

Все пациенты были обследованы по схеме, включающей сбор жалоб и анамнеза, оценку антропометрических параметров, изучение данных стандартного лабораторного обследования, необходимого перед оперативным вмешательством. При сборе анамнеза учитывались следующие данные: длительность ОЖ, максимальная и минимальная (после 18 лет) масса тела (МТ) в течение жизни, предшествующие попытки по снижению МТ, характер питания больных, физическая активность, наследственность по ожирению и СД, время манифестации СД, проводимая терапия СД и ее эффективность, наличие и выраженность специфических осложнений, в первую очередь, диабетической нефропатии; наличие АГ, апноэ сна, мочекаменной болезни.

Проводился сбор анамнеза жизни: подробно расспрашивалось о перенесенных заболеваниях, травмах, оперативных вмешательствах, вредных привычках, сопутствующих заболеваниях и проводимой терапии, собирался наследственный и аллергологический анамнез.

Физикальное обследование включало в себя измерение антропометрических параметров (рост, МТ, избыток МТ, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ)) с расчетом коэффициентов – соотношения ОТ/ОБ и ИМТ. Рост пациентов измеряли с помощью ростомера, МТ с точностью до 0,1 кг – на электронных весах в утренние часы натощак. ОТ измеряли нерастяжимой стандартной лентой в наиболее узкой части между реберным краем и подвздошным гребнем, окружность бедер – по наиболее широкой части бедер. Показателями наличия абдоминального ОЖ считали значения ОТ >88 см у женщин и >102 см у мужчин см, ОТ/ОБ >0,85 у женщин и >0,9 у мужчин [116]. ИМТ рассчитывали путем деления массы тела (кг) на квадрат роста (m^2).

Согласно градациям ВОЗ 1997 г., степени ОЖ оценивали по ИМТ:

ИМТ 18,5 – 24,9 kg/m^2 – нормальная масса тела;

ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м² – избыточная масса тела;

ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м² – ОЖ I степени;

ИМТ 35,0 – 39,9 кг/м² – ОЖ II степени;

ИМТ \geq 40,0 кг/м² – ОЖ III степени (морбидное);

ИМТ \geq 50,0 кг/м² - сверхожирение.

Стандартное обследование, необходимое перед оперативным вмешательством, включало общий анализ крови и мочи, биохимический и гормональный анализы крови с определением следующих показателей:

глюкоза, гликированный гемоглобин (HbA1c), иммунореактивный инсулин (ИРИ) и С-пептид, общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов низкой (ЛНП) и высокой (ЛВП) плотности, мочевиная кислота. Инсулинорезистентность (ИР) оценивалась по косвенному показателю – индексу НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance), который рассчитывался по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) x глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5. Референсные интервалы для этих показателей составили: глюкоза натощак – 3,1 – 6,1 ммоль/л, HbA1c – менее 6%, ИРИ – 3 – 26 мкЕд/мл, С-пептида – 0,9 – 5,2 нг/мл, ОХ – 3,3 – 5,2 ммоль/л, ТГ – 0,1 – 1,7 ммоль/л, ЛНП – 1,1 – 3,0 ммоль/л, ЛВП – 1,15 – 2,6 ммоль/л, мочевиная кислота – у мужчин 210-420 мкмоль/л, у женщин 150-350 мкмоль/л. ИР диагностировали при индексе НОМА-IR \geq 2,77.

Послеоперационный контроль проводился согласно междисциплинарным Европейским рекомендациям [117] в течение первого года после операции – 1 раз в 3 месяца, в течение второго года – 1 раз в 6 месяцев, в дальнейшем – ежегодно. Послеоперационное обследование пациентов включало: определение основного критерия эффективности хирургического лечения – процента потери избыточной массы тела (% Excess Weight Loss или % EWL); выполнение общеклинических анализов крови и мочи, биохимических, гормональных анализов крови.

Ремиссию СД после БО устанавливали согласно критериями IFSO-ЕС 2014 [117]: HbA1c < 6,5%, глюкоза плазмы натощак 100 – 125 мг/дл (5,6 – 6,9 ммоль/л) на протяжении по крайней мере 1 года после операции в отсутствие

фармакотерапии – частичная ремиссия; HbA1c < 6%, глюкоза плазмы натощак < 100 мг/дл (< 5,6 ммоль/л) на протяжении по крайней мере 1 года после операции в отсутствие фармакотерапии – полная ремиссия; наличие полной ремиссии на протяжении 5 лет наблюдения – пролонгированная ремиссия.

Коррекция нарушений липидного обмена у больных ОЖ и СД после БО, с учетом критериев Международной диабетологической федерации, предусматривала достижение следующих целей [65]: уровень общего холестерина менее 4 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности – менее 2 ммоль/л, триглицеридов – менее 2,2 ммоль/л.

2.2.2. Оценка поражения почек

Для оценки наличия и тяжести поражения почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ_{креат}, определяли наличие и количество в моче белка, альбумина. У части пациентов для оценки СКФ использовали клиренсовый метод – пробу Реберга-Тареева. Гиперфильтрацией считали повышение СКФ выше 120 мл/мин/1,73 м².

Мы сравнили значения СКФ, измеренные в пробе Реберга-Тареева с рСКФ_{СКД-ЕРІ} у 13 пациентов, и выявили значимое занижение фильтрации при ее оценке расчетным методом: 120,7 [90,1; 149] мл/мин против 102,4 [75,6; 111,5] мл/мин/1,73 м², p=0,016. Суммируя выше изложенные преимущества и ограничения всех методов оценки СКФ, а также отсутствие ситуаций, требующих исключительное применение клиренсовых методов измерения СКФ (расчет дозы лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном или потенциально нефротоксичных препаратов, в том числе у лиц с возможным снижением СКФ, обследование доноров перед трансплантацией почки), для оценки СКФ исходно и после хирургического вмешательства в нашем исследовании мы сочли возможным использование формулы СКД-ЕРІ_{креат}.

Стадии ХБП определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года [67]: при наличии маркеров повреждения почек или стойкого снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 месяцев.

Уровень экскреции альбумина в порции утренней мочи у пациентов до и после БО определяли иммунотурбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США) с использованием коммерческого набора: альбумин (микроальбуминурия), латекс (BioSystems S.A., Испания) с расчетом соотношения концентрации альбумина к креатинину мочи, ACR, (мг/ммоль). Уровень АУ, оцененной по ACR, менее 1 мг/ммоль (<10 мг/г креатинина мочи) принимался за оптимальный (A0), уровень АУ 1-2,99 мг/ммоль (10-29 мг/г) – за незначительно повышенный (A1), уровень АУ 3-29,9 мг/ммоль (30–300 мг/г) – за высокий (A2), уровень АУ >30 мг/ммоль (>300 мг/г) – за очень высокий (A3).

2.2.3. Специальные методы исследования

Уровни резистина и лептина в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом. Забор крови производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 часов голодания в вакуумные пробирки с инертным гелем. Полученные пробы крови центрифугировались при температуре +4°C на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 – 20 минут, затем поступали в работу. Референсные интервалы для резистина составили 4,1 – 12,1 нг/мл, лептина для женщин – 3,7 – 11,1 нг/мл, для мужчин – 2,0 – 5,6 нг/мл.

Уровень нефрина в порции утренней мочи у пациентов до и после БО определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа «ELISA Kit» Cloud-Clone Corp. (USA). За условную норму нефринурии принимали значения в интервале между 50 и 75 перцентилем этого показателя в контрольной группе: 0,18 - 0,28 нг/мл.

2.3. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

В исследование включены 240 пациентов (71 мужчина, 169 женщин) в возрасте от 18 до 68 лет с абдоминальным типом ОЖ (ОТ – 130 [122; 140] см) разных степеней (ИМТ от 30,1 до 76,5 кг/м²), общая характеристика которых представлена в Таблице 1.

На момент проведения БО 93 (38,8%) пациента были в возрасте моложе 40 лет, 139 (57,9%) - в возрасте от 40 до 59 лет, 8 (3,3%) – в возрасте старше 60 лет. До оперативного лечения 230 (95,8%) пациентов имели МО, а у 73 (31,7%) из них диагностировано СО, среди которых 13 пациентов имели ИМТ более 60 кг/м², трое пациентов – более 70 кг/м². Остальные 10 (4,2%) пациентов, страдавшие МО в анамнезе, на момент операции имели ОЖ I степени, а также тяжелого течения СД и АГ.

Таблица 1 - Клинико-лабораторная характеристика общей группы пациентов с ОЖ

Показатели	Значение
Возраст, лет	44 (36; 51)
Мужчины, n (%)	71 (29,6)
Женщины, n (%)	169 (70,4)
МТ, кг	135 [116; 151,7]
Максимальная МТ в анамнезе, кг	139,5 [120; 162,7]
Избыток МТ, кг	61,1 [45,5; 77,9]
ИМТ, кг/м ²	46,3 [40,9; 51,5]
ОЖ I, n=10	33,4 [32,2; 34]
ОЖ II, n=42	37,8 [36,5; 39,1]
ОЖ III, n=115	45,5 [42,4; 47,4]
СО, n=73	54,7 [51,9; 58,5]
ОТ, см	130 [122; 140]

Продолжение Таблицы 1

ОБ, см	118 [114; 128]
ОТ/ОБ	1,08 [0,97; 1,21]
АГ, n (%)	176 (73,3)
НУО, n (%)	168 (70)
СД, n (%)	92 (38,3)
НТГ, n (%)	76 (31,7)
ИР, n (%)	121/134 (90,3)
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,5; 7,3]
НbA1c, %	6,1 [5,7; 7,2]
Инсулин, мкЕд/л	27 [18; 35,7]
С-пептид, нг/мл	4,6 [3,2; 6,7]
НОМА-IR	8,3 [5,4; 11,5]
Дислипидемия, n (%)	214/228 (93,9)
ОХ, ммоль/л	5,3 [4,7; 6,1]
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,4]
ЛНП, ммоль/л	3,2 [2,7; 3,9]
ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,4]
Гиперурикемия, n (%)	28/54 (51,9)
Мочевая кислота, мкмоль/л	367,6 [304,5; 414,1]
СОАС, n (%)	60 (25)

До БО нарушения углеводного обмена (НУО), диагностированные в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями, наблюдались у 168 (70%) пациентов, из них 38,3% пациентов страдали СД 2 типа. Медиана продолжительности течения СД у пациентов составила 5 [2; 10,0] лет. У 26 (28,3%) пациентов заболевание было впервые выявлено в рамках предоперационного обследования, у 48 (52,2%) длительность его составляла от 1 до 10 лет, у 18 (19,6%) - более 10 лет, максимальный срок течения СД - 28 лет.

В общей группе наибольшая частота СД отмечена среди пациентов с СО – 38 (52,1%), ОЖ III и ОЖ I-II – 37 (32,2%) и 17 (32,7%) соответственно ($p=0,01$).

До операции только диетотерапия СД проводилась 30 (32,6%) пациентам, в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) – 62 (67,4%), из которых 11 (17,7%) пациентов получали инсулинотерапию.

До операции у 48/138 (42%) пациентов, не получавших инсулинотерапию, определялся повышенный уровень С-пептида (в среднем в группе 4,6 [3,2; 6,7] нг/мл), что отражает наличие ИР и необходимой для ее преодоления компенсаторной гиперинсулинемии. Пациентов с исходно низким уровнем С-пептида (менее 0,9 нг/мл) в группе не было. Исходно у 70/126 (55,6%) пациентов была выявлена гиперинсулинемия натощак, а у 121/134 (90,3%) - высокий индекс инсулинорезистентности НОМА-IR – 8,3 [5,4; 11,5]. Из 76 пациентов с НТГ у 7 (9,2%) данное НУО было выявлено впервые перед операцией.

В общей группе больных ОЖ уровень липидов исследован у 228 пациентов, нарушение липидного обмена имели 93,9% из них. Целевые уровни ЛНП определялись с учетом категории сердечно-сосудистого риска [118]. До операции уровни ОХ не достигали целевых значений у 162 (67,5%) больных, ТГ – 114 (47,5%), ЛНП – 159 (66,3%). Гиперурикемию имели 51,9% из числа тех пациентов, у которых исследован сывороточный уровень мочевой кислоты до БО.

176 (73,3%) пациентов страдали артериальной гипертензией. АГ 1 степени имели 19 (7,9%) пациентов, 2 степени – 111 (46,3%), 3 степени – 45 (18,8%). Антигипертензивную терапию получали 147 (61,3%) пациентов, в числе которых 43 (29,2%) человека принимали 1 препарат, 51 (34,7%) - 2 препарата, 53 (36,1%) - 3 и более гипотензивных препарата. Гипотензивная терапия состояла из препаратов разных групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, тиазидные и петлевые диуретики, агонисты имидазолиновых рецепторов.

О наличии СОАС при сборе анамнеза сообщили 60 человек (25%).

С учетом того, что средний возраст среди пациентов с СД составлял 46,8 лет, и больные в основном не имели тяжелых осложнений диабета и/или риска тяжелой гипогликемии, за целевые уровни были приняты [119]: уровень HbA1c < 7%, гликемия натощак < 7 ммоль/л, ОХ < 4,5 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л, ЛНП < 2,5 ммоль/л (< 1,8 ммоль/л для лиц с ССЗ и/или ХБП С3А и более), ЛВП > 1,0 ммоль/л (у мужчин) и > 1,3 ммоль/л (у женщин).

Среди пациентов с СД до операции на фоне проводимой сахароснижающей терапии (ССТ) целевые показатели HbA1c имели 46/92 (50%) пациентов, гликемии натощак – 32/92 (34,8%). Другая половина пациентов находилась в состоянии хронической декомпенсации углеводного обмена: у 37 (40%) больных уровень HbA1c был более 7%, а у 9 (10%) – более 10%.

Среди пациентов с СД 89/92 (96,7%) человек имели дислипидемию, в том числе гиперхолестеринемию – 69 (75%), гипертриглицеридемию – 55 (59,8%), дислипопротеинемию ЛНП – 64 (69,6%).

35 (14,6%) пациентов до операции имели мочекаменную болезнь.

Таким образом, у значительной части (70%) больных ОЖ и СД перед проведением БО, несмотря на проводимую консервативную терапию, не отмечено достижения целевых показателей углеводного обмена. Подавляющее большинство пациентов имело нарушение липидного обмена.

Показания к оперативному лечению у всех больных соответствовали общепринятым при выполнении БО [3]:

1. ИМТ ≥ 40 кг/м²;
2. ИМТ ≥ 35 кг/м² в сочетании с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (СД 2 типа, артериальной гипертензией, синдром обструктивного апноэ сна и др.) при неэффективности предшествующих консервативных мероприятий по снижению массы тела.
3. Наличие МО в анамнезе.

Все детали предполагаемой операции, а также послеоперационного контроля, подробно обсуждались с пациентами, которые подписывали информированное согласие на обследование и оперативное вмешательство.

2.4. Методика операций

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по лечению ОЖ у взрослых (2018 г.), пациентам выполнялись следующие виды вмешательств: установка внутрижелудочного баллона - 1 (0,4%), регулируемое бандажирование желудка – 6 (2,5%), ПРЖ – 44 (18,3%), минигастрошунтирование (МГШ) – 46 (19,2%), БПШ – 143 (59,6%) в трех модификациях (Таблица 2). Операции ПРЖ и МГШ выполнялись лапароскопически, операция БПШ – преимущественно открытым доступом. БПШ сопровождалось симультанными операциями – холецистэктомией и аппендэктомией.

Таблица 2 - Виды выполненных БО у пациентов с разной степенью ОЖ

Виды операций	Число пациентов
Установка внутрижелудочного баллона	N=1 СО
Регулируемое бандажирование желудка	N=6 ОЖ I: n=1 ОЖ II: n=4 ОЖ III: n=1
Продольная резекция желудка	N=44 ОЖ I: n=3 ОЖ II: n=18 ОЖ III: n=17 СО: n=6
Мини-гастрошунтирование	N=46 ОЖ II: n=10 ОЖ III: n=27 СО: n=9
Билиопанкреатическое шунтирование: модификация Scopinaro (n=1) модификация Hess-Marceau (n=67) модификация SADI-S (n=75)	N=143 ОЖ I: n=6 ОЖ II: n=10 ОЖ III: n=70 СО: n=57

Установка внутрижелудочного баллона относится к малоинвазивным методам снижения массы тела. Процедура заключалась в установке в желудок под контролем эндоскопа специального баллона, который заполнялся 400-700 мл

жидкости и оставался в просвете желудка (Рисунок 2). Заполняя часть объема желудка, баллон способствует более раннему насыщению во время еды и уменьшению количества принимаемой пищи.

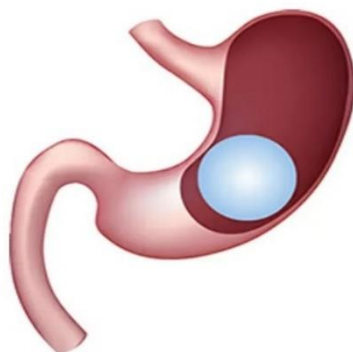


Рисунок 2 - Внутрижелудочный баллон

Регулируемое бандажирование желудка является сравнительно несложной органосохраняющей операцией: на верхнюю часть желудка накладывалось регулируемое кольцо (силиконовый бандаж, имеющий внутреннюю гидравлическую систему) так, что желудок приобретал вид «песочных часов» с формированием «малого желудочка» объемом от 5 до 15 мл (Рисунок 3). Уменьшение количества потребляемой пищи при данной операции достигается за счет быстрого возникновения чувства насыщения при растяжении стенок «малого желудочка».

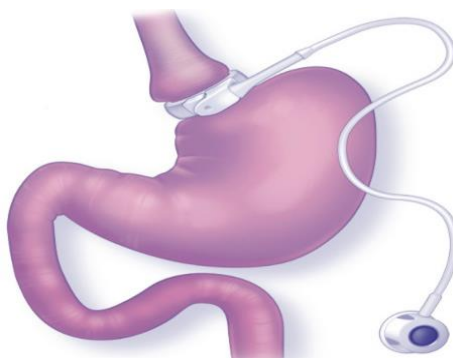


Рисунок 3 - Регулируемое бандажирование желудка

Методика операции ПРЖ заключалась в удалении большей части желудка, расположенной вдоль его большой кривизны с оставлением узкой желудочной трубки объемом 60-100 мл в зоне малой кривизны с сохранением кардиального сфинктера и привратника (Рисунок 4). Снижение массы тела после ПРЖ достигается за счет уменьшения объема желудка, и, соответственно, объема потребляемой пищи.

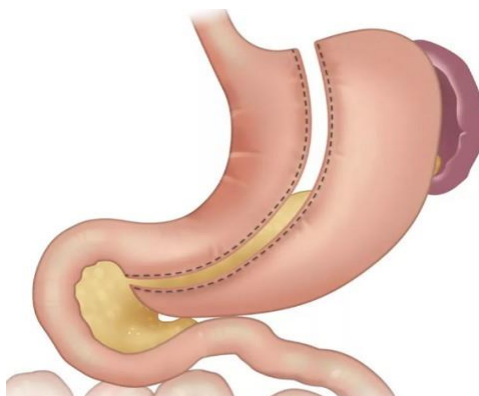


Рисунок 4 - Продольная резекция желудка

При операции МГШ по ходу малой кривизны так же, как при ПРЖ, формировалась длинная узкая желудочная трубка, изолированная от остальной части желудка, которая анастомозировалась с тонкой кишкой без дополнительного межкишечного анастомоза (в отличие от гастрощунтирования по Roux) (Рисунок 5). При этом из процесса пищеварения исключаются большая часть желудка, двенадцатиперстная кишка и примерно 200-250 см тощей кишки.

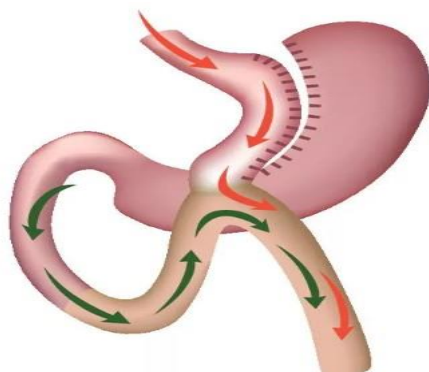


Рисунок 5 - Минигастрощунтирование

БПШ относится к операциям комбинированного действия и включает в себя два компонента: рестриктивный - резекция желудка, шунтирующий - шунтирование тонкой кишки с целью создания искусственной гипобсорбции, в первую очередь, жиров и сложных углеводов. При операции БПШ в модификации Scopinago выполнялась субтотальная дистальная резекция желудка, а тонкая кишка пересекалась на расстоянии 250-350 см от илеоцекального угла с формированием двух анастомозов: гастроэнтеро- и энтероэнтероанастомоз. Таким образом вся тонкая кишка разделялась на три петли: алиментарную, длиной не менее 200 см, общую, длиной от 50 до 150 см и билиопанкреатическую - остальная часть тонкой кишки (Рисунок 6). В результате такой реконструкции эмульгирование и абсорбция жиров и углеводов происходит на уровне общей петли тонкой кишки, а выключенная часть тонкой кишки служит своеобразным «кондуитом», обеспечивающим позднее включение в пищеварительный процесс желчи и панкреатического сока.

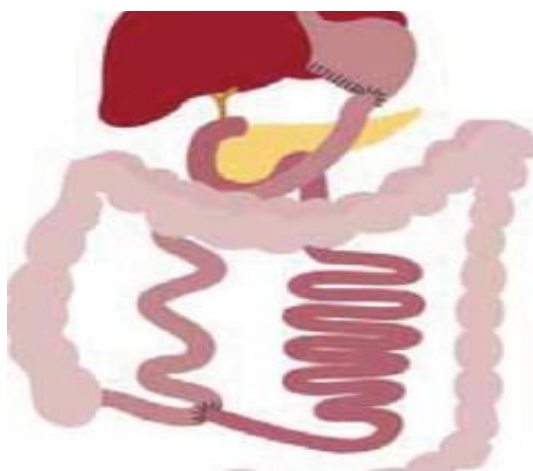


Рисунок 6 - Операция БПШ в модификации Scopinago

При операции в модификации Hess-Marceau выполнялась продольная резекция желудка с сохранением кардиального сфинктера и привратника и оставлением культи объемом от 100 до 300 мл. Из пассажа пищи выключалась основная часть двенадцатиперстной кишки практически вся тощая и

определенная часть подвздошной кишки. Накладывался анастомоз начального отдела двенадцатиперстной кишки с подвздошной кишкой и описанный выше межкишечный анастомоз с формированием аналогичных трех петель тонкой кишки (Рисунок 7).

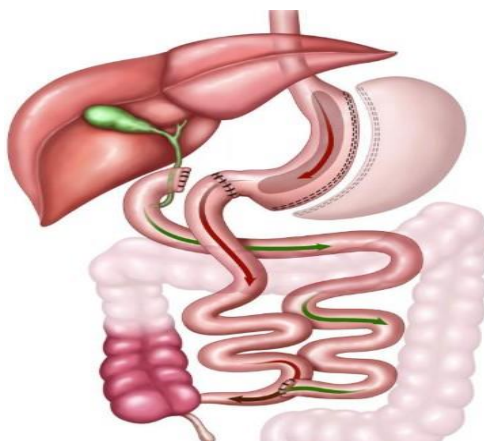


Рисунок 7 - Операция БПШ в модификации Hess-Marceau

При БПШ в модификации SADI-S (Рисунок 8) после выполнения ПРЖ двенадцатиперстная кишка пересекалась на расстоянии 2-3 см от привратника, после чего накладывался анастомоз между проксимальной частью пересеченной двенадцатиперстной кишки с подвздошной кишкой на расстоянии 250 см от илеоцекального угла.

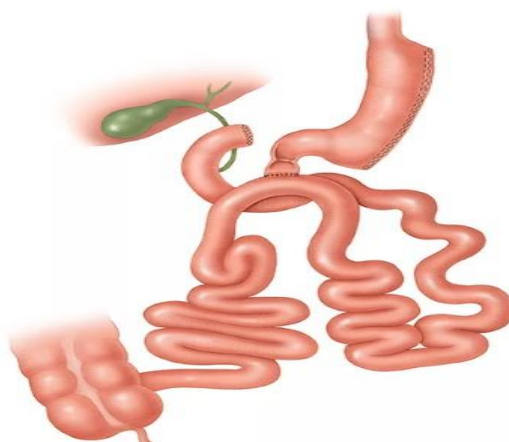


Рисунок 8 - Операция БПШ в модификации SADI-S

2.5. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corporation, США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения в небольших (до 50 наблюдений) группах проведен с помощью критерия Шапиро-Уилка, в больших выборках - с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что большинство анализируемых признаков имело распределение, отличное от нормального, массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных размахов (Me [25;75]). Описание категориальных данных осуществлялось в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах (n, %). Сравнение двух независимых групп по непрерывным признакам осуществлялось с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни, трех и более независимых групп – с помощью критерия Краскела-Уоллеса; сравнение зависимых групп производилось непараметрическим тестом Вилкоксона. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена (R_s – коэффициент корреляции) и однофакторного регрессионного анализа (R Square – коэффициент корреляции). Для выявления факторов, ассоциированных с почечными исходами, использовалось построение логистической регрессионной модели. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05, а значения $0,05 < p < 0,1$ оценивались как тенденция к различию.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинические проявления хронической болезни почек у пациентов с ожирением до бариатрических операций и их взаимосвязь с выраженностью метаболических нарушений

ХБП диагностирована у 107 из 240 (44,6%) пациентов с ОЖ. Группа пациентов с ХБП статистически значимо отличалась от группы без ХБП по антропометрическим показателям с преобладанием тяжелых степеней ОЖ, более высокой частотой случаев НУО (в частности, СД), дислипидемии, АГ высокой степени. По основным лабораторным параметрам данные подгруппы статистически значимо не различались (Таблица 3).

Таблица 3 - Сравнение подгрупп пациентов с ОЖ в зависимости от наличия ХБП

Показатели	Без ХБП (n=133)	ХБП (n=107)	p
МТ, кг	132 [110; 150]	137 [119; 157]	0,04
Максимальная МТ, кг	139 [118; 156]	142 [120; 170]	0,1
Избыток МТ, кг	59 [42,3; 75,4]	64,2 [47,8; 83]	0,04
ИМТ, кг/м ²	45,6 [39,5; 51,4]	46,7 [41,5; 53,1]	0,05
ОТ, см	127 [115; 138]	135 [117,3; 147,3]	0,1
ОЖШ+СО, n (%)	94/133 (70,7)	91/107 (85)	0,008
ИР, n (%)	62/67 (92,5)	57/65 (87,7)	0,502
НУО, n (%)	88/133 (66,2)	77/107 (72)	0,08
СД, n (%)	44/133 (33,1)	46/107 (43)	0,03
Дислипидемия, n (%)	112/121 (92,6)	100/107 (93,5)	0,05
АГ, n (%)	96/133 (72,2)	78/107 (72,9)	0,116
АГ 3 ст., n (%)	20/95 (21,1)	24/78 (30,8)	0,04
АГТ, n (%)	77/133 (57,9)	68/107 (63,6)	0,08

Продолжение Таблицы 3

≥3 АГ-препарата, n (%)	15/45 (33,3)	16/42 (38,1)	0,1
Глюкоза, ммоль/л	6 [5,3; 6,9]	6,4 [5,5; 7,4]	0,09
HbA1c, %	6,1 [5,7; 7,3]	6,2 [5,8; 7,2]	0,513
Инсулин, мкЕд/л	27,4 [18; 35,4]	26,6 [17,6; 36,2]	0,919
С-пептид, нг/мл	4,5 [3,4; 6,6]	4,6 [3,2; 6,7]	0,671
НОМА-IR	8,3 [5,6; 10,9]	8,2 [5,4; 12,9]	0,644
ОХ, ммоль/л	5,2 [4,7; 6,1]	5,3 [4,6; 6,2]	0,760
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,4; 2,3]	1,8 [1,2; 2,4]	0,676
ЛНП, ммоль/л	3,3 [2,8; 3,9]	3,1 [2,5; 3,9]	0,189
ЛВП, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,4]	1,1 [0,9; 1,4]	0,368
Мочевая кислота, мкмоль/л	354,7 [314,5; 418,5]	366 [276; 415,2]	0,736

Из 107 пациентов с ОЖ ХБП 1 стадии диагностирована у 66 (61,7%), ХБП 2 стадии - у 31 (28,9%) и ХБП 3 стадии - у 10 (9,3%) (в том числе у ХБП 3А стадии - у 8 и 3Б - у 2 пациентов). Из 66 пациентов с ХБП 1 стадии у 18 пациентов показатели СКФ соответствовали абсолютной гиперфльтрации ($pСКФ \geq 120$ мл/мин/1,73 м²). Оптимальный уровень АУ (А0) имели 22/107 (20,6%) пациентов, АУ категории А1 - 48/107 (44,9%), А2 - 27/107 (25,2%), А3 - 10/107 (9,3%). В общем анализе мочи у 37/107 (35,6%) пациентов выявлялась ПУ, уровень ее у большинства не превышал 150 мг/л: медиана составила 100 [99; 138] мг/л.

В качестве факторов, которые могли оказать влияние на почечную функцию и уровень экскреции белка с мочой у больных с ОЖ и ХБП до БО, нами были изучены: МТ, ИМТ, избыток МТ, ОТ, наличие и продолжительность СД, наличие ИР, АГ, показатели метаболизма глюкозы и липидов и уровень мочевой кислоты на момент операции. С этой целью сравнивались соответствующие подгруппы больных, проведены корреляционный и однофакторный регрессионный анализы.

В общей группе частота ХБП в целом была выше среди пациентов с более тяжелыми степенями ОЖ: 50,7% (37/73) при СО против 30,7% (16/52) при ОЖ I-II, и против 46,9% (54/115) при ОЖ III. Встречаемость гиперфльтрации, которую

принято считать доклинической стадией ХБП, частота выявления разных стадий ХБП (С1-С3), а также ПУ в общем анализе мочи среди пациентов с различными степенями ОЖ не различались (Таблица 4).

По мере нарастания степени ОЖ статистически значимо увеличивалась распространенность случаев АУ повышенного и высокого уровня, а очень высокая АУ (А3) отмечалась только у пациентов с тяжелыми формами ОЖ (ОЖ III и СО) и не встречалась среди пациентов с ОЖ I-II (Таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика поражения почек у пациентов с разной степенью ОЖ

Показатели	ОЖ I-II n=52	ОЖ III n=115	СО n=73	p
Гиперфилтратия, n (%)	1 (1,9)	8 (6,9)	9 (12,3)	0,105
Частота ХБП, n (%)	16 (30,7)	54 (46,9)	37 (50,7)	0,023
С1, n (%)	10 (62,5)	36 (66,7)	20 (54,1)	0,227
С2, n (%)	5 (31,3)	13 (24,1)	13 (35,1)	
С3, n (%)	1 (6,3)	5 (9,3)	4 (10,8)	
Частота ПУ, n (%)	2 (3,8)	19 (16,5)	16 (21,9)	0,228
Категории АУ				0,004
А0, n (%)	33 (63,5)	42 (36,5)	33 (45,2)	
А1, n (%)	16 (30,8)	50 (43,5)	21 (28,8)	
А2, n (%)	2 (3,8)	14 (12,2)	11 (15,1)	
А3, n (%)	0	5 (4,3)	5 (6,8)	

Поскольку СД является частым коморбидным состоянием при ОЖ и одной из ведущих причин развития ХБП, мы сравнили выраженность изменений маркеров поражения почек у пациентов с ОЖ и ХБП в зависимости от наличия СД. Было отмечено, что СКФ у больных с СД была достоверно ниже, а разница в уровнях ПУ и сывороточного креатинина в подгруппах не достигала статистической значимости (Таблица 5). Среди 18 пациентов с абсолютной

гиперфилтрацией (рСКФ >120 мл/мин/1,73 м²) только двое имели СД, причем длительность его была небольшая, в большинстве же случаев СД имел длительное течение, при котором высокие показатели СКФ уже не выявлялись.

Таблица 5 - Характеристика поражения почек у пациентов с ОЖ и ХБП в зависимости от наличия СД

Показатели	ХБП без СД, n=61	ХБП с СД, n=46	p
Креатинин, мкмоль/л	70,9 [59,7; 85,2]	76 [65,9; 88,1]	0,178
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	103,2 [80,8; 112,5]	94,4 [73,4; 103,3]	0,046
ПУ, мг/л	100 [100; 120]	120 [100; 177,5]	0,1
АСР, мг/ммоль	3,7 [1,28; 5,96]	3,12 [1,9; 4,13]	0,65

Среди больных СД 46/92 (50%) пациента имели ХБП, в том числе 25/92 (27,2%) – 1 стадии, 14/92 (15,2%) – 2 стадии, у 7/92 (7,6%) больных диагностирована хроническая почечная недостаточность: ХБП 3А стадии - у 6, 3Б - у 1 пациента. У 44/92 (47,8%) пациентов с СД выявлена рСКФ < 90 мл/мин/1,73 м², у 48/92 (52,2%) – рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², у 2/92 (2,2%) - гиперфилтрация. У 15/92 (16,3%) пациентов в общем анализе мочи выявлялась ПУ, однако уровень ее у большинства из них не превышал 150 мг/л: медиана 100 [41,5; 157,5] мг/л. Оптимальный уровень АУ (А0) имели 12/46 (26,1%) пациентов, АУ категории А1 - 19/46 (41,3%), А2 - 9/46 (19,6%), А3 - 6/46 (13%). 20/92 (21,7%) пациентов с СД до операции имели мочекаменную болезнь.

В Таблице 6 представлены результаты сравнения частот разных стадий хронической болезни почек у пациентов с ОЖ в зависимости от наличия СД. Среди пациентов с ОЖ и ХБП 3 стадии в три раза чаще (с тенденцией к статистической значимости) встречались больные СД, однако по уровню гликированного гемоглобина и давности этого заболевания пациенты, имеющие ОЖ, СД и ХБП 3 стадии не отличались от пациентов с ОЖ, СД и ХБП 1-2 стадий, что может указывать на существенный вклад в развитие ХБП собственно ожирения. В пользу этого предположения может свидетельствовать и бóльшая

частота выявления хронической болезни почек у пациентов с наиболее тяжелыми формами ОЖ (ОЖ III степени и сверхожирения), чем у пациентов с ОЖ II степени (Таблица 4).

Таблица 6 - Сравнение частот разных стадий ХБП у пациентов с ОЖ в зависимости от наличия СД

Стадии ХБП	Без СД, n=61	С наличием СД, n=46	p
C1, n (%)	41/61 (67,2)	25/46 (54,3)	0,622
C2, n (%)	17/61 (27,9)	14/46 (30,4)	0,321
C3, n (%)	3/61 (4,9)	7/46 (15,3)	0,09

При анализе распределения степеней АУ по стадиям ХБП отмечено, что с тенденцией к статистической значимости на ранней стадии ХБП частота встречаемости АУ категорий А1-2 была наибольшей, а частота выявления АУ А3, наоборот, наименьшей, однако на более поздней стадии, ХБП С3, пациентов с АУ А3 не было, вероятно, по причине более выраженного гломерулосклероза у них. (Таблица 7).

Таблица 7 - Сравнение частот категорий АУ в зависимости от стадий ХБП

Категории АУ/Стадии ХБП	C1	C2	C3	p
A0, n (%)	9/66 (13,6)	9/31 (29)	4/10 (40)	0,07 _(C1-C3)
A1, n (%)	32/66 (48,5)	13/31(41,9)	3/10 (30)	0,07 _(C1-C3)
A2, n (%)	20/66 (30,3)	4/31 (12,9)	3/10 (30)	0,06 _(C1-C2)
A3, n (%)	5/66 (7,6)	5/31 (16,1)	0	0,06 _(C1-C2)

В группе пациентов с ОЖ и ХБП при проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые взаимосвязи уровня креатинина с МТ ($R_s=0,306$, $p=0,001$), избытком МТ ($R_s=0,229$, $p=0,018$), ОТ ($R_s=0,325$, $p=0,02$), обратные корреляции СКФ с максимальной МТ в анамнезе ($R_s=-0,195$, $p=0,049$),

ИМТ ($R_s=-0,162$, $p=0,09$), ОТ ($R_s=-0,29$, $p=0,04$), прямые взаимосвязи ПУ с ОТ/ОБ ($R_s=0,427$, $p=0,04$) и АСР с ОТ ($R_s=0,401$, $p=0,009$), что подтверждает зависимость почечной функции и уровня экскреции белка с мочой от степени выраженности абдоминального ожирения (Рисунки 9, 10).

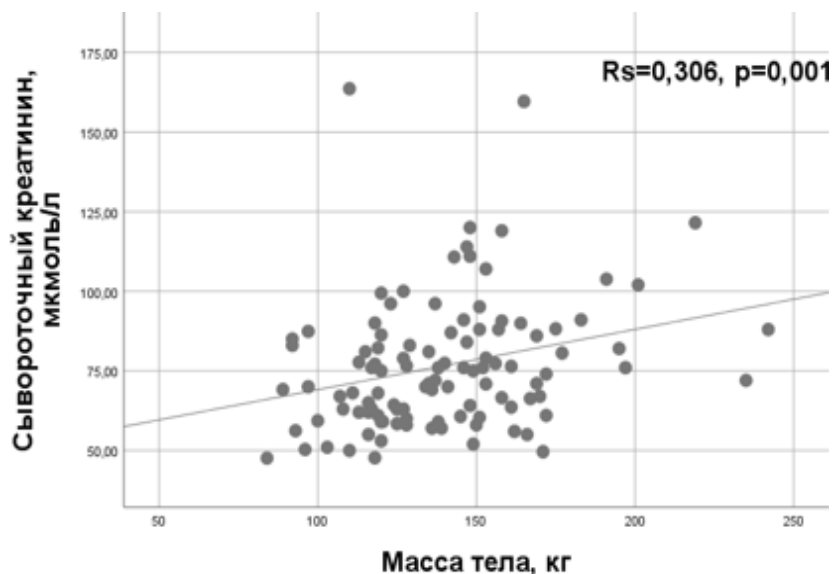


Рисунок 9 - Взаимосвязь между исходными уровнями МТ и сывороточного креатинина у пациентов с ОЖ

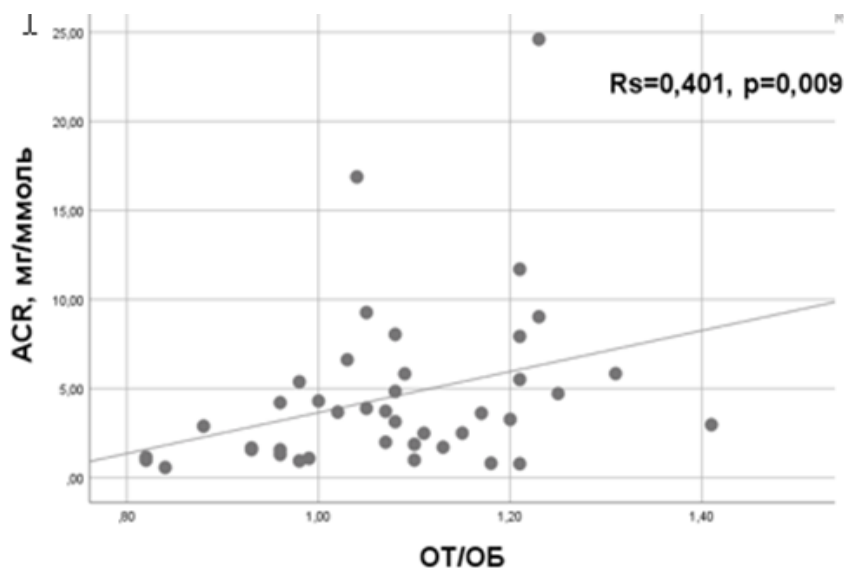


Рисунок 10 - Взаимосвязь между исходными уровнями ОТ/ОБ и АСР у пациентов с ОЖ

При проведении корреляционного анализа также были выявлены взаимосвязи между почечными маркерами и метаболическими показателями: креатинином и мочевой кислотой ($R_s=0,575$, $p=0,006$) - в общей группе;

креатинином и ТГ ($R_S=0,522$, $p=0,04$) и ЛВП ($R_S=-0,584$, $p=0,02$), СКФ и уровнем С-пептида ($R_S=-0,636$, $p=0,04$), ПУ и глюкозой натощак ($R_S=0,667$, $p=0,07$) - в подгруппе ОЖ I-II; между уровнем ПУ и МТ ($R_S=0,622$, $p=0,008$;) и ИМТ ($R_S=0,444$, $p=0,07$), АСР и С-пептидом ($R_S=0,883$, $p=0,002$) - в подгруппе СО (Рисунок 11).

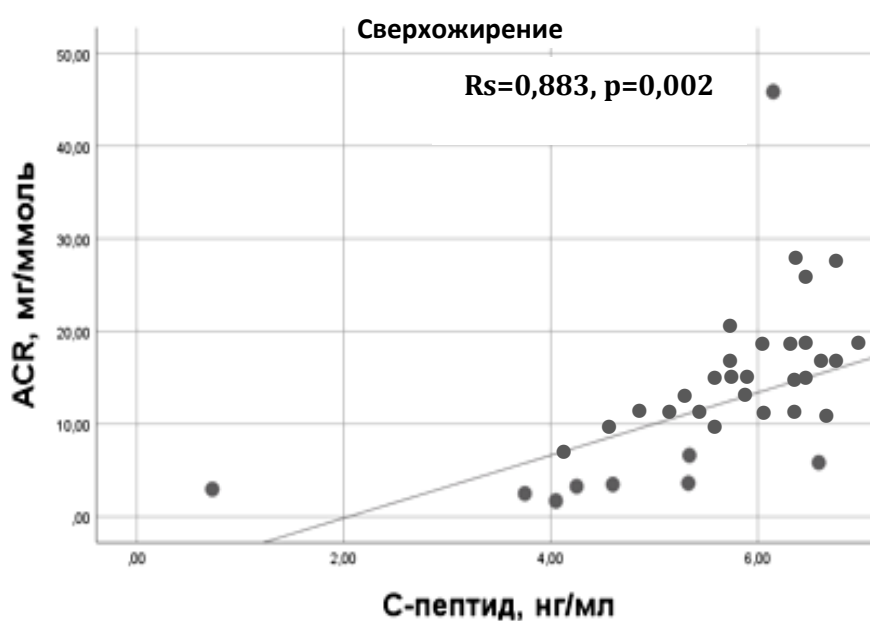


Рисунок 11 - Взаимосвязь между исходными уровнями С-пептида и АСР в подгруппе пациентов с СО

3.2. Изучение сывороточных уровней адипокинов у пациентов с ожирением до бариатрических операций и их взаимосвязь с выраженностью метаболических нарушений

Резистин в крови

Исследование уровня резистина крови до хирургического лечения и изучение его связи с выраженностью метаболических нарушений и клиническими проявлениями ХБП проведено у 69 пациентов (26 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 18 до 62 лет (медиана 43,5 [34; 50] года).

Медиана ИМТ среди обследованных пациентов составила 46,1 кг/м² [38,4; 52,5]. Среди 69 обследованных НУО имели 33 (47,8%) пациента (11 - СД, 22 - НТГ), у 21 пациента выявлялась ИР. Полная клинико-лабораторная характеристика больных ОЖ, которым исследовали сывороточный уровень резистина, отражена в Таблице 8. Представленные данные тождественны клинико-лабораторным показателям общей группы пациентов, включенных в исследование.

Таблица 8 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с разной степенью ОЖ, у которых был исследован сывороточный уровень резистина

Показатели	ОЖ II, n=23	ОЖ III, n=24	СО, n=22
Возраст, годы	42 [32; 50]	38,5 [29; 47]	46,5 [38,5;52]
Пол			
муж, n (%)	5 (21,7)	12 (50)	9 (40,9)
жен, n (%)	18 (78,3)	12 (50)	13 (59,1)
ИМТ, кг/м ²	37,5 [36,3; 38,5]	46,2[43,5;46,9]	56,2 [52,8; 62,4]
ОТ, см	114 [106;121]	135 [125;140]	150 [137;160]
ОТ/ОБ	0,98[0,92;1,08]	1,1[1;1,18]	1,14[1,04;1,18]
АГ, n (%)	12 (52,2)	14 (58,3)	20 (90,9)
НУО, n (%)	4 (17,4)	15 (62,5)	12 (54,5)
Глюкоза, ммоль/л	5,34 [4,86;5,81]	6,3[5,3;7,3]	6,26[5,83;7,27]
ОХ, ммоль/л	6,22[4,92;7,17]	5,09[4,45;6,03]	4,24[3,73;5,07]
ЛНП, ммоль/л	3,89[3,06;4,55]	3[2;3,5]	2,69[2,28;3,65]
ЛВП, ммоль/л	1,37[1,07;1,61]	1,12[0,97;1,33]	1,01[0,74;1,12]
Креатинин, мкмоль/л	71,9[62,6;81,2]	68,5[60,5;86,8]	79,2[67,2;92]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	98,9[76,4;114,6]	104,9[90,8;112,5]	80,8[67,8;107,3]

Группа контроля, состоявшая из 11 здоровых добровольцев с нормальной массой тела (ИМТ 21,1 кг/м² [20,1;22,5]), была сопоставима с группой больных по гендерному признаку (4 мужчины - 36,4%, 7 женщин - 63,6%), хотя была

несколько моложе: возраст от 24 до 59 лет (медиана 31 [27; 44] год). Среди обследованных пациентов сывороточный уровень резистина у женщин был достоверно выше, чем у мужчин (6,09 [4,41; 9,45] против 4,41 [3,72; 7,4] нг/мл, $p=0,01$). В группе контроля гендерных различий в уровне этого адипокина не обнаружено. Сывороточные концентрации резистина в общей группе пациентов и в подгруппах пациентов с разной степенью ОЖ не отличались от соответствующего параметра у здоровых лиц (Таблица 9).

Таблица 9 - Сывороточные уровни резистина у больных ОЖ и здоровых

Группы обследованных	Сывороточный резистин, нг/мл
Общая группа, n=69	5,67 [3,99; 8,4]
ОЖ II, n=23	5,04 [3,99;8,19]
ОЖ III, n=24	5,67 [3,73;8,19]
СО, n=22	6,20 [4,30;9,66]
Контрольная группа, n=11	7,14 [4,83; 9,45]

Примечание - различия между всеми группами недостоверные

В общей группе больных ОЖ связь между уровнем резистина сыворотки и ИМТ имела тенденцию к достоверности ($R_s=0,201$, $p=0,09$, $R\ Square=0,049$ $p=0,06$), но эта связь была сильной и высокодостоверной в подгруппе пациентов с СО ($R_s=0,605$, $p=0,002$, $R\ Square=0,632$ $p=0,001$) (Рисунок 12).

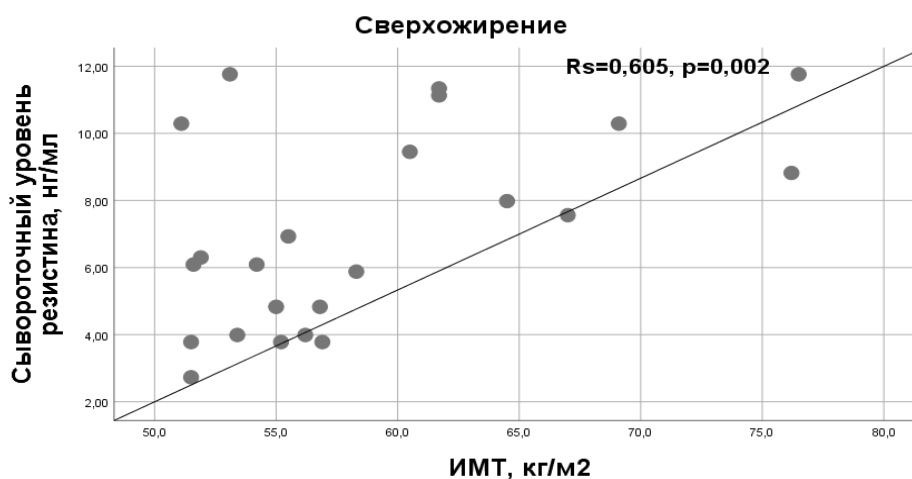


Рисунок 12 – Взаимосвязь между исходным ИМТ и сывороточным уровнем резистина у пациентов с СО

Нами установлены ассоциации между уровнем резистина и наличием ИР у пациентов с ОЖ. Так, у пациентов с ОЖ и ИР (n=21), большинство из которых имели СО, уровень сывороточного резистина был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ОЖ без ИР (7,14 [4,41; 10,8] против 3,78 [2,94;] нг/мл, $p=0,04$) (Рисунок 13). Именно в подгруппе пациентов ОЖ, имевших ИР, подтверждена связь резистина с ИМТ ($R_s=0,496$, $p=0,022$ R Square=0,271 $p=0,016$) и ОБ ($R_s=0,51$, $p=0,03$, R Square=0,554 $p=0,02$).

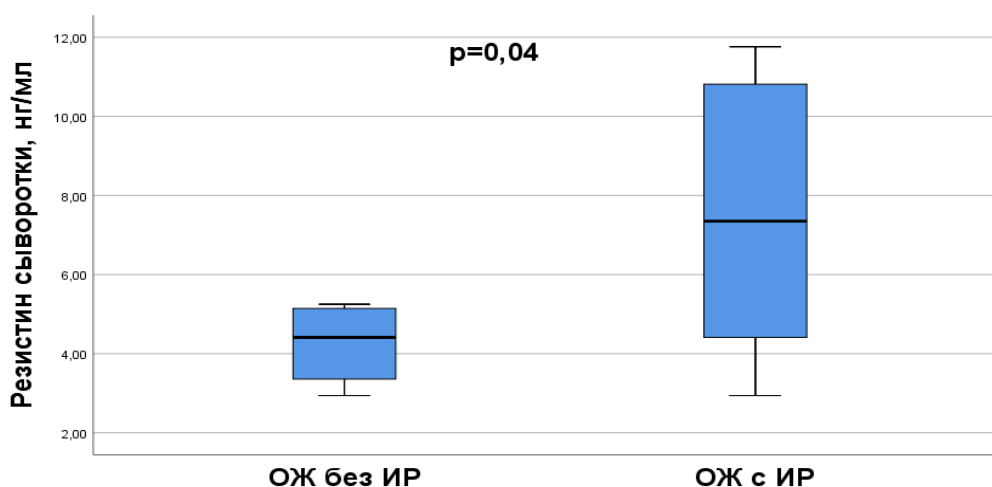


Рисунок 13 - Сывороточные уровни резистина у пациентов с ОЖ в зависимости от наличия ИР

Уровень резистина в группе пациентов с НУО был одинаково высок в сравнении с пациентами без НУО. В группе пациентов с ОЖ и НУО выявлена тенденция к достоверности во взаимосвязи С-пептида и резистином ($R_s=0,425$, $p=0,07$). Достоверных корреляций между сывороточным уровнем резистина и параметрами инсулинорезистентности у больных ОЖ с нарушением углеводного обмена мы не выявили, вероятно, по причине длительного приема сахароснижающих препаратов (преимущественно метформина).

26 пациентов из общей группы имели незначительное и умеренное снижение рСКФ (<90 мл/мин/1,73 м²). Выявлена отрицательная корреляционная связь резистина с СКФ у пациентов с СО, имевших среди всех больных наиболее высокий уровень резистина ($R_s=-0,392$, $p=0,06$). При сравнительном анализе групп отмечено, что когорта пациентов с СО и ИР характеризовалась несколько более сниженной рСКФ в сравнении пациентами с ОЖ III (80 [62; 97] и 104 [90; 112] мл/мин/1,73 м², $p=0,05$).

У 15 пациентов из общей группы в общем анализе мочи выявлялась протеинурия до 0,33 г/л. Методом логистического регрессионного анализа было показано, что уровень резистина оказывал влияние на наличие ПУ (ОР 1,214; 95% ДИ 1,014-1,462).

Лептин в крови

Исследование уровня лептина в сыворотке крови и изучение его связи с клиническими проявлениями ХБП и выраженностью метаболических нарушений до операции проведено у 96 (36 мужчин, 60 женщин) пациентов в возрасте от 18 до 68 лет, среди которых ОЖ II было диагностировано у 23 (24 %) пациентов, ОЖ III – у 47 (49%), СО – у 26 (27,1%) (Таблица 11).

Среди обследованных АГ наблюдалась у 66 (68,8%) пациентов, НУО – у 42 (43,8%), в том числе СД 2 типа – у 17 (40,5%) и НТГ – у 25 (59,5%). Клинико-лабораторная характеристика подгрупп пациентов представлена в Таблице 10. Представленные данные соответствовали клинико-лабораторным показателям общей группы пациентов, включенных в исследование.

Таблица 10 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с разной степенью ОЖ, у которых был исследован сывороточный уровень лептина

Показатели	ОЖ II, n=23	ОЖ III, n=47	СО, n=26
Пол			
муж, n (%)	8 (34,8)	18 (38,3)	10 (38,5)
жен, n (%)	15 (65,2)	29 (61,7)	16 (61,5)
ИМТ, кг/м ²	38,2 [37,2; 38,9]	44,5 [42; 46,3]	80 [62; 97]
ОТ, см	115 [108; 125,5]	131,5 [118,7; 138]	80 [62; 97]
АГ, n (%)	12 (52,2)	30 (63,8)	24 (92,3)
НУО, n (%)	5 (21,7)	22 (46,8)	15 (57,7)
СД, n (%)	3 (13)	6 (12,8)	8 (30,8)
Глюкоза, ммоль/л	5,52 [4,89; 6]	5,7 [5; 6,83]	6,3 [5,8; 7,2]
НbA1c, %	7,4 [4,8; 7,9]	6,3 [5,5; 6,9]	6,7 [6,2; 7,1]
ОХ, ммоль/л	6,42 [4,53; 7,35]	5,3 [4,8; 6,1]	4,67 [4,07; 5,23]
ТГ, ммоль/л	2,03 [1,14; 2,38]	1,66 [1,15; 2,41]	1,93 [1,58; 2,12]
ЛНП, ммоль/л	3,47 [2,86; 4,72]	3 [2,75; 3,71]	2,7 [2,38; 3,6]
ЛВП, ммоль/л	1,18 [0,98; 1,39]	1,18 [1,05; 1,35]	1,02 [0,86; 1,27]
Креатинин, мкмоль/л	80 [64,3; 86,3]	67 [60,7; 83]	78,2 [65,8; 89,8]
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	95,1 [72,2; 114,6]	103,2 [90,4; 112,2]	90,7 [72,6; 105]

В общей группе и в подгруппах пациентов с разной степенью ОЖ до БО были выявлены повышенные концентрации сывороточного лептина, достоверно отличавшиеся от соответствующего параметра у здоровых (Таблица 11). Кроме того отмечено, что уровень лептина статистически значимо возрастал по мере увеличения степени тяжести ОЖ, достигая максимальных значений у больных с СО.

Таблица 11 - Сывороточные уровни лептина у больных ОЖ и здоровых

Группы обследованных	Сывороточные уровни лептина, нг/мл	p	
Общая группа ОЖ, n=96	40,8 [37,3; 48,9]	<0,001 [•]	<0,001 [*] <0,001 ^{**} <0,001 ^{***}
ОЖ II, n=23	35,7 [33; 38,5]	<0,001 [•]	
ОЖ III, n=47	40,6 [38,5; 43]	<0,001 [•]	
СО, n=26	53 [48,9; 59,2]	<0,001 [•]	
Контрольная группа, n=11	7,7 [7; 10,7]		

Примечание: p[•] - по сравнению с контролем; p^{*} - между подгруппами 1 и 2; p^{**} - между подгруппами 2и 3; p^{***} - между подгруппами 1 и 3

Гендерных различий в уровнях лептина в общей (40,6 [36,8; 48,8] нг/мл у женщин и 42 [38; 50,8] нг/мл у мужчин, p>0,05) и в контрольной группах (7,7 [7,1; 10,9] нг/мл у женщин и 7,7 [6,9; 12,35] нг/мл у мужчин, p>0,05) не выявлено.

Уровень лептина у пациентов с ОЖ и ХБП, как и у пациентов с ОЖ без ХБП, был одинаково высокий (40,5 [35,7; 47] нг/мл против 42 [38,8; 51,5], p=0,08). На уровень лептина оказывало влияние наличие НУО, однако он не различался между пациентами с СД и НТГ (Таблица 12).

Таблица 12 - Сывороточные уровни лептина у больных ОЖ в зависимости от наличия НУО

Подгруппы пациентов	Сывороточный уровень лептин, нг/мл	p
ОЖ без НУО, n=56	40 [35,9; 45,8]	0,002
ОЖ с НУО, n=43	43 [40,5; 53]	
СД, n=17	42,8 [38,6; 56,3]	0,96
НТГ, n=26	43 [40,5; 50,7]	

В группе пациентов с ХБП выявлена прямая достоверная зависимость сывороточного уровня лептина от исходных антропометрических показателей, отражающих тяжесть ОЖ, а также отрицательная корреляция с исходной СКФ и положительная - с ACR (Таблица 13).

Таблица 13 - Факторы, коррелирующие с исходным уровнем лептина у пациентов с ОЖ и ХБП по данным корреляционного и регрессионного анализов

Показатели	Корреляционный анализ по Спирмену		Линейный однофакторный анализ	
	R _s	p	R Square	p
МТ, кг	0,688	<0,001	0,513	<0,001
ИМТ, кг/м ²	0,856	<0,001	0,784	<0,001
ОТ, см	0,578	<0,001	0,388	<0,001
ОБ, см	0,599	<0,001	0,524	<0,001
АСР, мг/ммоль	0,335	0,02	0,162	0,005
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,375	0,008	0,15	0,006

3.3. Изучение уровня нефрина в моче у пациентов с ожирением до бариатрических операций и его взаимосвязь с выраженностью метаболических нарушений

Уровень нефрина в моче исследован у 92 пациентов (35 мужчин, 57 женщин) в возрасте от 18 до 68 лет (медиана 44 [34,3; 50] года). Медиана ИМТ среди обследованных пациентов составила 45,2 [40,2; 51,5] кг/м². ОЖ II степени диагностировано у 21 (22,8%) пациента, ОЖ III степени – у 44 (47,8%), сверхожирение – у 27 (29,4%). В общей группе обследованных АГ наблюдалась у 65 (70,7%) пациентов, НУО - у 56 (60,8%), в том числе у 17 (18,5%) – СД 2 типа. Клинико-лабораторная характеристика подгрупп пациентов в зависимости от степени тяжести ОЖ представлена в Таблице 14.

Таблица 14 - Клинико-лабораторная характеристика подгрупп пациентов, у которых исследован уровень нефрина моче

Показатели	ОЖ II, n=21	ОЖ III, n=44	СО, n=27	p
Пол				0,475
муж, n (%)	7 (33,3)	18 (40,9)	10 (37)	
жен, n (%)	14 (66,7)	26 (59,1)	17 (63)	
МТ, кг	110 [95,5; 121,5]	129,5 [118,5; 146]	163 [148; 183]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	38,2 [37,5; 38,9]	44,6 [42,2; 46,5]	55 [51,6; 60,5]	<0,001
ОТ, см	115 [110; 126]	135 [122; 138]	150 [138; 160]	<0,001
АГ, n (%)	12 (57,1)	29 (65,9)	24 (88,9)	0,010
НУО, n (%)	9 (42,9)	26 (59,1)	21 (77,8)	0,010
СД, n (%)	2 (9,5)	8 (18,2)	7 (25,9)	0,103
Глюкоза, ммоль/л	5,34 [4,88; 5,87]	5,74 [5,02; 6,98]	6,08 [5,7; 6,9]	0,019
НbА1с, %	5,6 [4,8; 7,9]	6,4 [5,6; 7,2]	6,4 [6,2; 7,1]	0,738
ОХ, ммоль/л	5,94 [4,5; 7,4]	5,21 [4,81; 6,07]	4,77 [4,2; 5,56]	0,071
ТГ, ммоль/л	1,79 [1,07; 2,21]	1,74 [1,17; 2,43]	1,94 [1,59; 2,11]	0,720
ЛНП, ммоль/л	3,47 [2,86; 4,62]	3 [2,72; 3,65]	2,76 [2,43; 3,65]	0,049
ЛВП, ммоль/л	1,18 [1; 1,49]	1,14 [1,04; 1,3]	1,05 [0,86; 1,37]	0,435
ХБП, n (%)	8 (38,1)	21 (47,7)	17 (63)	0,05
Креатинин, мкмоль/л	80 [64; 85,1]	67,8 [60,8; 83,8]	77,3 [64,1; 88]	0,430
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	96,8 [71,5; 115,1]	102,5 [88,9; 111,9]	91,3 [73,7; 104,7]	0,062
АСР	1,1 [0,78; 1,92]	1,79 [1,15; 4,13]	2,5 [1,25; 5,76]	0,017
Категории АУ				
А0	9 (42,9)	7 (15,9)	4 (14,8)	0,005
А1	10 (47,6)	24 (54,5)	10 (37)	
А2	2 (9,5)	10 (22,7)	10 (37)	
А3		3 (6,8)	3 (11,1)	

У 46 (50%) пациентов диагностирована ХБП, в том числе ХБП 1 стадии - у 32 (34,8%), ХБП 2 стадии - у 12 (13%), ХБП 3 стадии - у 2 (2,2%). Распространенность ХБП среди пациентов увеличивалась по мере роста степени тяжести ОЖ (Таблица 14). АУ оптимального уровня (А0) определена у 20 (21,8%) пациентов, повышенная АУ (А1) – у 44 (47,8%), высокая (А2) – у 22 (23,9%), очень высокая (А3) - у 6 (6,5%) пациентов, у которых в общем анализе мочи выявлена ПУ до 0,5 г/л. Альбуминурия А0 чаще встречалась среди пациентов с ОЖ II, а АУ высоких степеней – у пациентов ОЖ III и СО (Таблица 14). Контрольную группу составили 11 здоровых человек с нормальной массой тела (ИМТ 21,1 кг/м² [20,1; 25,4]), 5 мужчин и 6 женщин в возрасте от 26 до 59 лет (медиана 31 [27; 44] год).

Исходный уровень НУ в общей группе больных ОЖ был выше, чем в группе здорового контроля (Таблица 15). Гендерных различий в уровне НУ среди пациентов общей группы не наблюдалось. При сравнении НУ у пациентов с разными степенями ОЖ выявлено статистически значимое повышение ее уровня по мере роста тяжести ОЖ: наименьшее значение НУ отмечено у пациентов с ОЖ II, наибольшее - у пациентов с СО. Медиана НУ у пациентов с ОЖ и СД с тенденцией к статистической значимости превышала аналогичный показатель у пациентов, не страдавших СД (Таблица 15).

Таблица 15 - Уровни экскреции нефрина с мочой в разных подгруппах пациентов с ОЖ и у здоровых

Обследованные	Уровень нефрина в моче, нг/мл	p
Контроль, n=11	0,2 [0,18; 0,28]	<0,001
Все пациенты с ОЖ, n=92	14,7 [10,82; 16]	
Муж, n=35	14,98 [11,78; 16]	0,271
Жен, n=57	14,57 [9,79; 15,7]	
Пациенты с разной тяжестью ОЖ		<0,001
ОЖ II, n=21	8,9 [7,66; 10,09]	
ОЖ III, n=44	14,25 [12; 15,08]	
СО, n=27	17,03 [15,03; 19,07]	

Продолжение Таблицы 15

Пациенты с ОЖ без СД, n=75	14,47 [10,47; 15,5]	0,09
Пациенты с ОЖ и СД, n=17	15,4 [12,61; 17,63]	

При сравнении НУ среди групп пациентов с разными категориями АУ было отмечено, что уровень нефрина в моче был повышен даже у пациентов с ОЖ и оптимальным уровнем альбуминурии (А0), хотя в несколько меньшей степени, чем у пациентов с альбуминурией А1 и А2. Наиболее высокие концентрации нефрина в моче были отмечены у больных ОЖ с ПУ/АУ А3 (p=0,05) (Таблица 16). Среди пациентов с альбуминурией А2 и А3 была выше распространенность наиболее тяжелой формы ОЖ - СО, а также АГ высокой степени.

Таблица 16 - Сравнение подгрупп пациентов с разными категориями АУ по уровню нефрина в моче и клиническим данным

Показатели	А0, n=20	А1, n=44	А2, n=22	А3, n=6	p
НУ, нг/мл	11,22 [8,99;14,94]	14,86 [10,82;16,01]	14,71 [12;16,75]	15,53 [13,91;19,8]	0,05
ИМТ, кг/м ²	41,2 [38,6;45,6]	45,8 [40,57;49,4]	49,2 [42,3; 53,7]	53,3 [41,8; 63,6]	0,032
ОЖ II	9 (45)	10 (22,7)	2 (9,1)	0	0,019
ОЖ III	7 (35)	24 (54,5)	10 (45,5)	3 (50)	
СО	4 (20)	10 (22,7)	10 (45,5)	3 (50)	
АГ, n (%)	16 (80)	31 (70,5)	13 (59,1)	5 (83,3)	0,441
АГ 3 ст., n (%)	0	14 (31,8)	7 (31,8)	3 (50)	0,007
НУО, n (%)	10 (50)	28 (63,6)	14 (63,6)	4 (66,7)	0,286
СД, n (%)	1 (5)	10 (22,7)	4 (18,2)	2 (33,3)	0,735

Медиана НУ у пациентов с ОЖ и ХБП с тенденцией к статистической значимости превышала аналогичный показатель у пациентов, не имевших традиционных маркеров ХБП (Таблица 17). Данные подгруппы различались по распространенности СО и АГ высокой степени.

Таблица 17 - Сравнение подгрупп пациентов с наличием и без ХБП по уровню нефрина в моче и клиническим данным

Показатели	Без ХБП	С наличием ХБП	p
НУ, нг/мл	14,12 [9,06; 15,08]	14,91 [11,72; 16,93]	0,076
ИМТ, кг/м ²	43,25 [38,88; 49,35]	46,1 [40,95; 53,17]	0,091
ОЖ II	13 (28,3)	8 (17,4)	0,05
ОЖ III	23 (50)	21 (45,7)	
СО	10 (21,7)	17 (37)	
АГ, n (%)	35 (76,1)	30 (65,2)	0,180
АГ 3 ст., n (%)	8 (22,9)	16 (53,3)	0,014
НУО, n (%)	27 (58,7)	29 (63)	0,416
СД, n (%)	7 (15,2)	10 (21,7)	0,216

В группе больных ОЖ и ХБП исходный уровень нефрина в моче коррелировал с показателями тяжести ОЖ и ассоциированных с ОЖ метаболических нарушений, с сывороточным уровнем токсического адипокина лептина и маркерами повреждения почек (Таблица 18), демонстрируя таким образом патофизиологическую общность ОЖ, инсулинорезистентности и повреждения подоцитов и их вклад в развитие ХБП.

Таблица 18 - Факторы, коррелирующие с исходным уровнем нефрина у пациентов с ОЖ по данным корреляционного и регрессионного анализов

Показатели	Корреляционный анализ по Спирмену		Линейный однофакторный анализ	
	R _s	p	R Square	p
МТ, кг	0,744	<0,001	0,713	<0,001
ИМТ, кг/м ²	0,891	<0,001	0,489	<0,001
ОТ, см	0,577	<0,001	0,369	<0,001

Продолжение Таблицы 18

ОБ, см	0,511	0,001	0,356	<0,001
Инсулин, мкЕД/мл	0,362	0,140	0,263	0,03
С-пептид	0,575	0,006	0,286	0,013
НОМА, мг/ммоль	0,498	0,03	0,167	0,09
Лептин, мг/ммоль	0,739	<0,001	0,591	<0,001
АСР, мг/ммоль	0,193	0,198	0,116	0,02
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,346	0,018	0,145	0,009

Прямая корреляция НУ с выраженностью АУ по данным линейного однофакторного анализа отражает патофизиологическую зависимость экскреции с мочой белка от степени повреждения почечного фильтра. Обратная корреляция показателя НУ с уровнем СКФ подтверждает роль подоцитарного повреждения не только в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра, но и в развитии гломерулосклероза и формировании дисфункции почек.

3.4. Обследование пациентов после бариатрических операций

3.4.1. Оценка динамики антропометрических показателей в общей группе пациентов с ожирением

В общей группе больных с ОЖ (n=240) в среднем через 43,5 месяца (3,6 года) после БО, наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей: отмечено достоверное снижение массы тела (со 135 кг до 82 кг, в среднем в 1,6 раза, $p < 0,001$), ИМТ (с 46,3 до 29,2 кг/м², в среднем в 1,6 раза, $p < 0,001$), ОТ (со 130 см до 97 см, в среднем в 1,3 раза, $p < 0,001$) (Рисунок 14), ОБ (со 120 см до 93,5 см, в среднем в 1,3 раза, $p < 0,001$), а также соотношения ОТ/ОБ - с 1,06 до 1,03, $p = 0,002$.

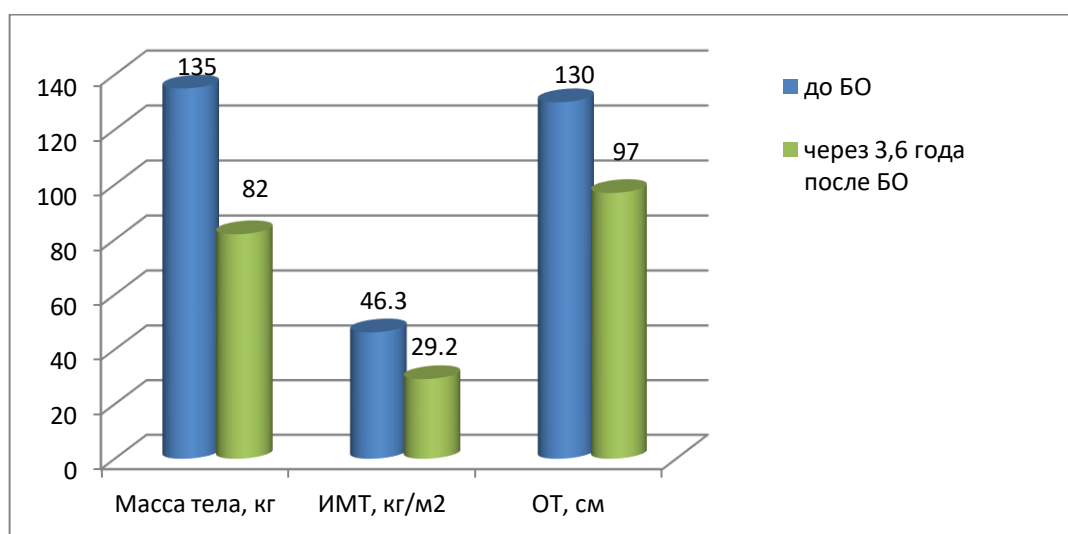


Рисунок 14 - Динамика антропометрических параметров в общей группе после БО

Мы проследили (в том числе ретроспективно) динамику снижения ИМТ у 120 пациентов в течение 5 лет. Основная потеря МТ происходила в течение первых двух лет после оперативного вмешательства: к концу 1-го года после операции в данной группе МТ снизилась на 38,1% от исходной, ИМТ уменьшился с 47,9 [43,7;52,9] до 29,6 [27,7;33,1] кг/м² ($p < 0,001$); к концу 2-го года после

операции МТ снизилась в целом на 39,6% от исходной, ИМТ уменьшился до 28,9 [26,5;30,9] кг/м² ($p < 0,001$ при сравнении ИМТ через 1 год и через 2 года). Сниженная МТ сохранялась практически стабильной на протяжении последующих 3 лет наблюдения ($p > 0,05$ при сравнении ИМТ, начиная с 3-го года после операции, с ИМТ на предыдущем контрольном визите) (Рисунок 15).

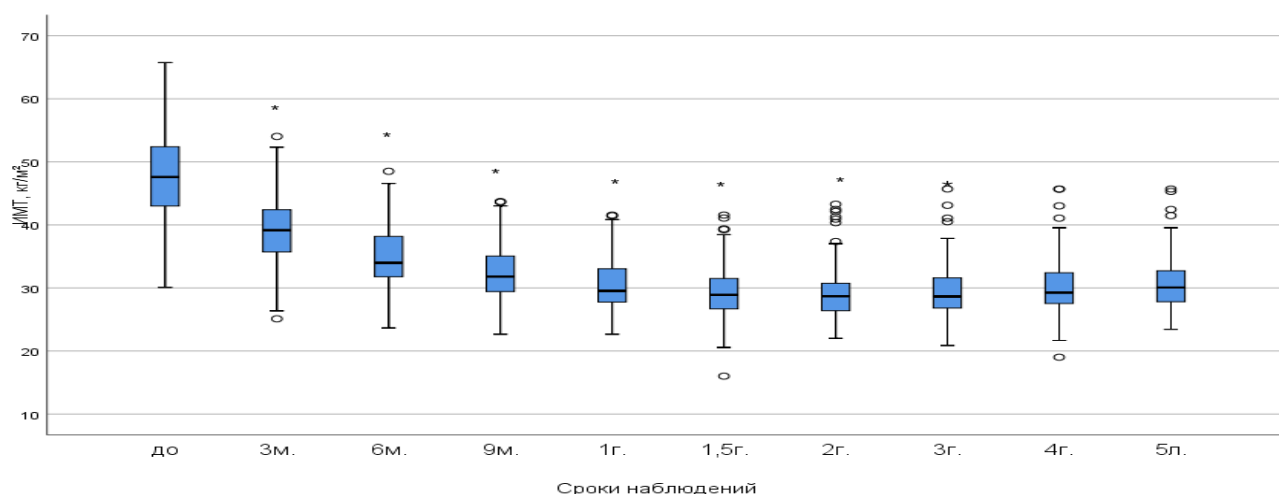


Рисунок 15 - Динамика ИМТ у пациентов с ОЖ в течение 5 лет после БО, n=120

К моменту наблюдения в общей группе нормальная МТ была зарегистрирована у 38 пациентов (15,8%), избыточная МТ оставалась у 93 (38,8%) пациентов, ОЖ I – у 66 (27,5%) пациентов, ОЖ II – у 17 (7,1%), ОЖ III – у 6 (2,5%) пациентов с исходным средним ИМТ 58,7 кг/м² (Рисунок 16).

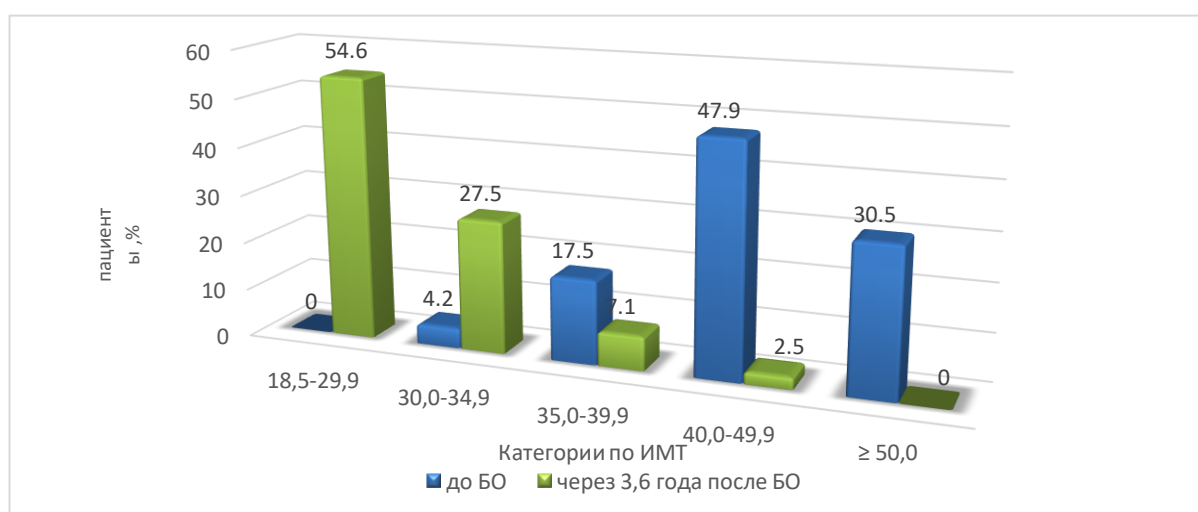


Рисунок 16 - Частота выявления разных категорий по ИМТ в общей группе до и через 3,6 года после БО

Согласно принятой в бариатрической хирургии шкале R.Reinhold [61], оценивающей процент потери избыточной массы тела (%EWL), у 141 (58,8%) пациента зарегистрирован отличный ($\%EWL \geq 75$) результат операции, у 68 (28,3%) - хорошие ($\%EWL \geq 50$, но < 75), неудовлетворительные ($\%EWL < 50$) – только у 11 (4,6%) пациентов. Средний %EWL в общей группе составил 80,8%. Наибольшее значение показателя %EWL отмечено в подгруппах больных с ОЖ I-II и ОЖ III (Таблица 19), что, вероятно, связано с относительно меньшим исходным избытком массы тела и наиболее часто выполнявшимся в этой группе видом операции - ПРЖ, максимальный эффект от которой фиксируется к 1 году наблюдения. Вместе с тем в подгруппе больных СО продолжительность наблюдения была наибольшей (медиана 5 лет) и было большим число пациентов (около 40%), отмечавших обратный набор веса после операции.

Таблица 19 - Динамика антропометрических параметров в подгруппах пациентов с ОЖ после БО

Показатели	ОЖ I-II, n=52	ОЖ III, n=115	СО, n=73
МТ, кг			
исходно	100,5* [93,3;111,5]	131* [119;145]	155* [142,8; 171,5]
после БО	75 [68,8; 82]	83 [75; 93]	89 [78,3; 101,8]
ИМТ, кг/м ²			
исходно	37,3* [35; 38,9]	45,5* [42,4; 47,4]	54,7* [51,9; 58,5]
после БО	26,6 [24,8; 29,3]	28,5 [25,6; 31,1]	31,2 [29; 35,3]
ОТ, см			
исходно	113* [105; 123,5]	133,5* [118,8; 138]	150* [138; 160]
после БО	92,5 [85,5; 97]	99 [90; 103,5]	100 [93; 108]
ОБ, см			
исходно	114 [§] [110; 117,5]	120* [116; 125]	136 [§] [128; 140,5]
после БО	94 [89; 96]	93 [90; 96]	95 [90; 97]
ОТ/ОБ			
исходно	0,98 [0,9; 1,09]	1,07* [0,97; 1,18]	1,13 [1,04; 1,19]
после БО	0,96 [0,92; 1,04]	1,04 [0,96; 1,07]	1,05 [0,99; 1,19]

Продолжение Таблицы 19

Избыток МТ, кг	32,3 [26,8; 38,9], p ^{**} <0,001	59,5 [50,5; 66], p ^{***} <0,001	85 [75,9; 98], p [¶] <0,001
Потеря МТ, кг	29 [20,8; 35], p ^{**} <0,001	47 [40; 57,5], p ^{***} <0,001	65 [53,3; 78], p [¶] <0,001
EWL, %	84,9 [64; 103,4], p ^{**} нд	82,9 [70,9; 94,4], p ^{***} нд	78,6 [66,3; 87,2], p [¶] нд
Время от операции, мес.	18 [14,8; 51,3], p ^{**} <0,01	48 [16; 73], p ^{***} нд	60 [17; 76,8], p [¶] <0,01

Примечание - p^{*}<0,001; p[•]<0,01; p[§]<0,05 - разница между показателем до и после операции; p^{**} - разница между показателями групп ОЖ I-II и ОЖ III, p^{***} - ОЖ III и СО, p[¶] - ОЖ I-II и СО

3.4.2. Изучение динамики клинико-лабораторных показателей в общей группе пациентов с ожирением

В общей группе на момент наблюдения (в среднем через 3,6 года после БО), после хирургического лечения отмечалось статистически значимое улучшение всех показателей обмена глюкозы, липидов, мочевой кислоты (Таблица 20).

Таблица 20 - Динамика лабораторных показателей в общей группе после БО

Показатели	Исходно	После БО	P
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,5; 7,3]	4,9 [4,6; 5,2]	<0,001
НbA1c, %	6,1 [5,7; 7,2]	4,9 [4,7; 5,1]	<0,001
Инсулин, мкЕд/л	27 [18; 35,7]	6,7 [3,6; 8,6]	<0,001
С-пептид, нг/мл	4,6 [3,2; 6,7]	1,7 [1,1; 2,1]	0,001
НОМА-IR	8,3 [5,4; 11,5]	1,5 [0,7; 2,1]	<0,001
ОХ, ммоль/л	5,3 [4,7; 6,1]	3,6 [3; 4,5]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,4]	1 [0,8; 1,3]	<0,001
ЛНП, ммоль/л	3,2 [2,7; 3,9]	1,9 [1,5; 2,6]	<0,001
ЛВП, ммоль/л	1,1[0,9; 1,4]	1,3 [1; 1,5]	0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	367,6 [304,5; 414,1]	277,5 [229,6; 353,5]	0,005

В группе СД после БО на фоне снижения веса так же отмечалось достоверное улучшение метаболических параметров (Таблица 21). Медиана срока наблюдения за больными с СД составила 62 [30; 76] месяца.

Таблица 21 - Динамика лабораторных показателей у пациентов с СД после БО

Показатели	Исходно	После БО	P
Глюкоза, ммоль/л	7,8 [6,6; 9,5]	5 [4,7; 5,5]	<0,001
НbA1c, %	6,9 [6,2; 7,9]	5 [4,7; 5,2]	<0,001
Инсулин, мкЕд/л	26,4 [19,5; 36]	6,9 [3,6; 9,3]	<0,001
С-пептид, нг/мл	4,4 [3,2; 5,6]	1,6 [1,1; 2,1]	<0,001
НОМА-IR	8,9 [6,8; 14,7]	1,7 [0,8; 2,2]	<0,001
ОХ, ммоль/л	5,2 [4,6; 6,1]	3,6 [2,9; 4,2]	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,9]	1 [0,8; 1,2]	<0,001
ЛНП, ммоль/л	3,3 [2,5; 3,8]	1,8 [1,4; 2,4]	<0,001
ЛВП, ммоль/л	1 [0,84; 1,3]	1,3 [1; 1,5]	0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	398 [349,5; 413,7]	250,6 [206; 305,5]	0,003

Ремиссия СД достигнута у 82/92 (89,1%) пациентов, в том числе - полная у 75 (81,5%) пациентов, частичная у 7 (7,6%) пациентов. У всех оперированных, которым в соответствии с показателями гликемического контроля сахароснижающая терапия была отменена, уровень гликемии натощак был <6,2 ммоль/л. Срок отмены гипогликемических препаратов после операции составил в среднем 6,8 (1; 32) недели. У 39 (52%) пациентов, достигших ремиссии СД, сахароснижающая терапия была отменена к 1 месяцу после БО. ИР, оцененная косвенно по индексу НОМА-IR, у 25 пациентов из 28 обследованных после операции снизилась до нормы, у троих - уменьшилась вдвое. Было отмечено, что в подгруппе пациентов с СО более высокий уровень резистина крови ассоциировался с меньшим снижением гликированного гемоглобина после БО ($R_s=-0,949$, $p=0,05$, $R\ Square=0,808$ $p=0,1$).

Не достигнута ремиссия СД у 9 (9,8%) пациентов по разным причинам. Троице из четырех пациентов, продолживших инсулинотерапию, потребовались операции по удлинению общей петли кишки по разным причинам: резекция межкишечного анастомоза по поводу острой спаечной кишечной непроходимости через 2 месяца после операции и перемещение межкишечного анастомоза уровнем выше с включением в пассаж пищи дополнительного участка тонкой кишки по поводу развившейся после БПШ белково-энергетической недостаточности. Еще одному пациенту была произведена конверсия БПШ из модификации SADI в модификацию Hess-Marceau по причине рефлюкса желчи через 3 года после операции.

После оперативного вмешательства значительно улучшились показатели липидного спектра крови. Через 3,6 года после операции повышенный уровень ЛНП определялся у 41/165 (24,8%), в том числе 14 (17,5%) пациентов с СД, высокий уровень ТГ – у 13/166 (7,8%), ХС - лишь у 18/182 (9,9%). Гиполипидемическая терапия была продолжена у 10/182 (5,5%) пациентов в связи с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых осложнений.

В соответствии с Европейскими междисциплинарными рекомендациями по метаболической и бариатрической хирургии от 2014 г. [117] операцию БПШ в группе пациентов с ОЖ и СД можно считать эффективной, поскольку у большинства пациентов уровень HbA1c достиг значения менее 7,0%, доза инсулина после операции уменьшилась на 25% и более от предоперационной, доза пероральных сахароснижающих препаратов уменьшилась на 50% и более от предоперационной.

Анализ метаболической эффективности проведенных вмешательств показал большую эффективность шунтирующих операций в отношении компенсации углеводного и жирового обменов в сравнении с рестриктивной операцией ПРЖ (Таблица 22). Отмечено также статистически более значимое снижение уровня ЛНП у пациентов после операции БПШ в сравнении с операцией ГШ.

Таблица 22 - Сравнение метаболической эффективности разных БО

Показатели	ПРЖ, n=44	ГШ, n=46	БПШ, n=143
Δ глюкозы, ммоль/л	-0,67 [-2,01; -0,03] *p=0,001	-1,56 [-2,53; -0,68] **p=0,028	-1,67 [-2,93; -0,9] ***p=0,402
Δ HbA1c	-0,3 [-2,01; -0,03] *p=0,004	-1,6 [-2,2; -1,2] **p=0,017	-1,5 [-3; -1,1] ***p=0,903
Δ ХС, ммоль/л	-0,55 [-0,85; 0,09] *p <0,001	-1,35 [-2,13; -0,69] **p=0,028	-1,77 [-2,67; -1,03] ***p=0,228
Δ ЛНП, ммоль/л	-0,4 [-0,91; 0,05] *p <0,001	-0,36 [-1,18; 0,3] **p=0,894	-1,4 [-2,22; -0,66] ***p=0,012
Δ ТГ, ммоль/л	-0,26 [-1; 0,01] *p=0,05	-0,96 [-2,15; -0,51] **p=0,005	-0,78 [-1,36; -0,29] ***p=0,286

Примечание - *p - разница между показателями в подгруппах ПРЖ и БПШ, **p - ПРЖ и ГШ, ***p- БПШ и ГШ

У большинства пациентов с АГ улучшилось течение болезни. У 105 (71,4%) из 147 пациентов, получавших антигипертензивные препараты, после БО гипотензивная терапия была полностью отменена из-за нормализации АД после снижения массы тела. У остальных 26/147 (17,7%) пациентов были уменьшены дозы и число принимаемых гипотензивных препаратов: так, 1 препарат на моменту наблюдения принимали 16 человек, 2 препарата - всего 6 пациентов, 3 и более препаратов – лишь 4 пациента. Все пациенты, страдавшие до операции тяжелым ОЖ и СОАС, отметили отсутствие признаков сонного апноэ на фоне значительного снижения веса.

3.4.3. Изучение динамики клинических проявлений хронической болезни почек, метаболических показателей у пациентов с ожирением

Характеризуя распространенность ХБП в группе обследованных нами больных ОЖ, можно отметить, что в среднем через 3,6 года после БО на 23,4% увеличилась доля пациентов, у которых отсутствовали признаки ХБП (сохранная функция почек, отсутствие ПУ) (Рисунок 17), а число пациентов, которые до оперативного вмешательства имели ХБП 2 и 3 стадий, уменьшилось в 4,5 раза (17,1% против 3,8%) в связи с переходом в ХБП 1 стадии и категорию пациентов без ХБП. В общей группе отмечено достоверное снижение частоты встречаемости ПУ: у 80/88 (90,9%) пациентов ПУ после БО в общем анализе мочи не выявлялась, у 8 – сохранялся небольшой уровень белка в моче (до 0,15 г/л).

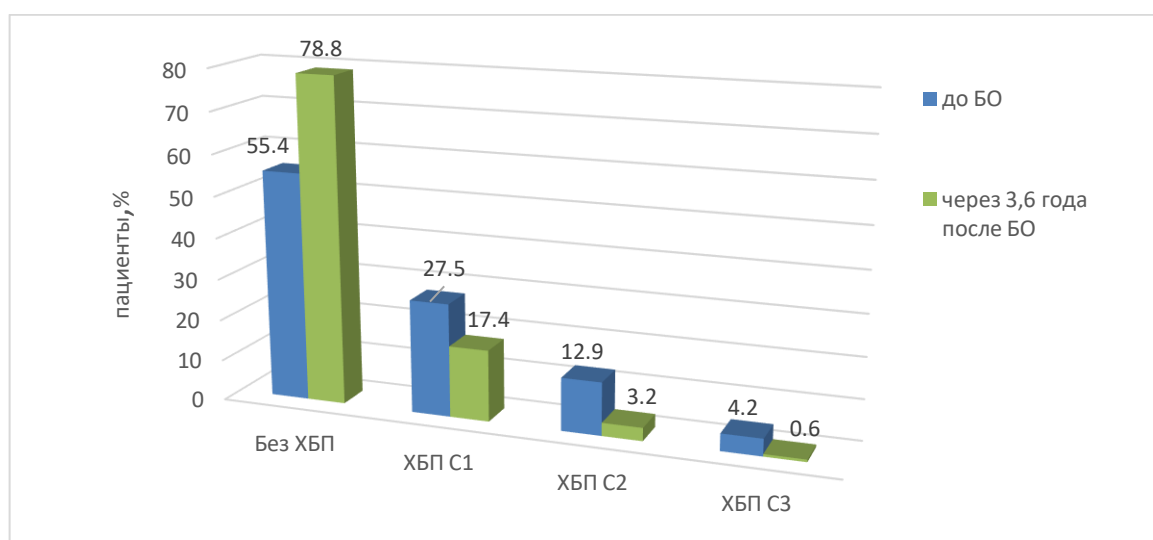


Рисунок 17 - Частота выявления разных стадий ХБП у пациентов с ОЖ до и после БО

В общей группе пациентов с ОЖ и ХБП после БО на фоне потери избыточного веса и уменьшения влияния коморбидных состояний отмечено улучшение функционального состояния почек, снижение уровней ПУ и АУ (Таблица 23). Повышение СКФ, происходило главным образом за счет пациентов, имевших исходную рСКФ <90 мл/мин/1,73 м², у пациентов с исходной рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² функция почек оставалась стабильной. У пациентов с исходно

рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (медиана СКФ 51,8 [44,7; 56,3] мл/мин/1,73 м²) также отмечена статистически значимая нормализация функции почек после БО (медиана СКФ 91,5 [75,4; 102,6] мл/мин/1,73 м², p=0,01) (Рисунок 18).

Таблица 23 - Динамика почечных показателей у пациентов с ОЖ после БО

<i>Общая группа, n=107</i>			
Показатель	Исходно	После операции	p
Креатинина, мкмоль/л	74 [62; 87]	63 [55,7; 71,7]	<0,001
СКФ мл/мин/1,73м ²	98,1 [77,7; 111,2]	105,1 [94,6; 110,2]	<0,001
ПУ, мг/л	100 [100; 140]	0 [0; 33]	<0,001
ACR, мг/ммоль	3,37[1,5; 5,77]	1,3 [0,92; 2,01]	<0,001
<i>Подгруппа 3 (СКФ >120 мл/мин/1,73м²), n=18</i>			
Показатель	Исходно	После операции	p
Креатинина, мкмоль/л	58,4 [55; 60,4]	52 [44,9; 58,3]	0,273
СКФ мл/мин/1,73м ²	129,7 [124,5; 147]	116,4 [110,5; 119,2]	0,06
ПУ, мг/л	100 [100; 150]	0 [0]	0,1
ACR, мг/ммоль	2,59 [1,13; 5,19]	0,44 [0,39; 0,6]	0,1
<i>Подгруппа 1 (СКФ ≥90 мл/мин/1,73м²), n=66</i>			
Показатель	Исходно	После операции	p
Креатинина, мкмоль/л	63,9 [58,3; 74,5]	61 [55,4; 67,9]	0,01
СКФ мл/мин/1,73м ²	108,5 [99,1; 114,6]	108,4 [98; 111,9]	0,305
ПУ, мг/л	100 [100; 138]	0 [0; 100]	<0,001
ACR, мг/ммоль	3,55 [1,5; 5,57]	1,19 [0,89; 2,01]	0,001
<i>Подгруппа 2 (СКФ <60 мл/мин/1,73м²), n=10</i>			
Показатель	Исходно	После операции	p
Креатинина, мкмоль/л	102,9 [89,9; 119,8]	84,5 [67,1; 97]	<0,001
СКФ мл/мин/1,73м ²	80,7 [72,8; 86,3]	105 [98,4; 110,5]	<0,001
ПУ, мг/л	110 [157,5; 330]	0 [0; 0]	0,01
ACR, мг/ммоль	7,4 [2,88; 25,57]	2,02 [1,37; 5,54]	0,1

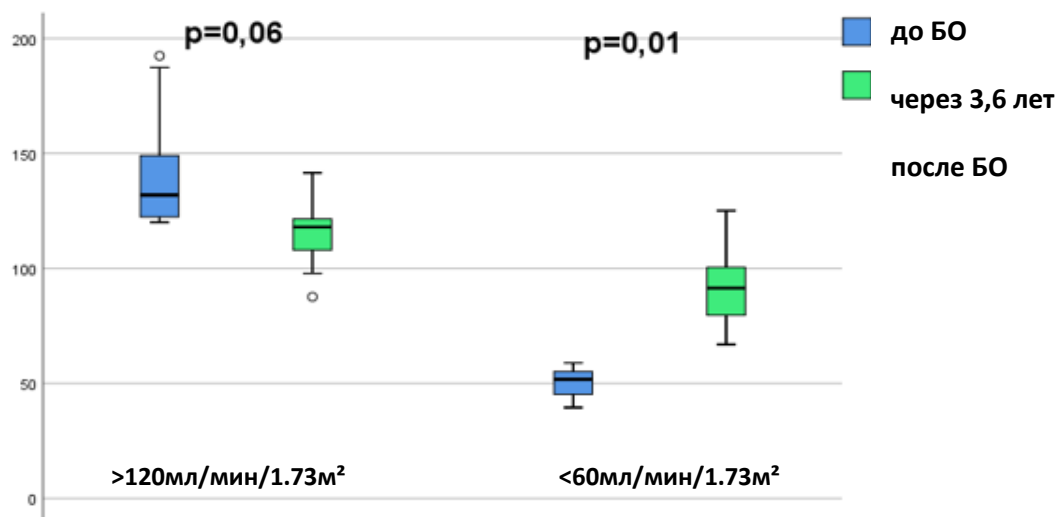


Рисунок 18 - Динамика СКФ у пациентов с ОЖ и ХБП после БО в зависимости от исходного уровня СКФ

У 18 пациентов с исходной абсолютной гиперфилтацией (медиана СКФ 129,7 [124,5; 147] мл/мин/1,73 м²) снижение, т.е. нормализация СКФ через 2 года после БО, имела тенденцию к достоверности (p=0,06) (Таблица 23, Рисунок 18). Из них у 5 пациентов гиперфилтация сохранялась, не выявлялась после БО (СКФ снизилась до нормы) – у 6, неизвестно – у 7, а еще у 7 – транзиторно выявлялась после операции. У 7 пациентов гиперфилтация была подтверждена в пробе Реберга-Тареева: медиана СКФ 147,3 мл/мин (максимальное значение СКФ – 192,4 мл/мин), медиана СКФ в динамике – 138,6 мл/мин, p=0,6.

Через 3,6 года после бариатрического лечения в 2,6 раза увеличилась доля пациентов с оптимальным уровнем АУ - с 20,6% (22/107) до 53,6% (30/56), главным образом за счет уменьшения (в 3,5 раза) числа больных с А2: с 25,2% (27/107) до 7,1% (4/56) (Рисунок 19). Уровень выявляемого в общем анализе мочи белка у 8 пациентов после снижения веса не превышал 150 мг/л и соответствовал АУ категорий А1 и А2. ПУ выше 150 мг/л или АУ А3 после БО ни у кого из пациентов не определялись.

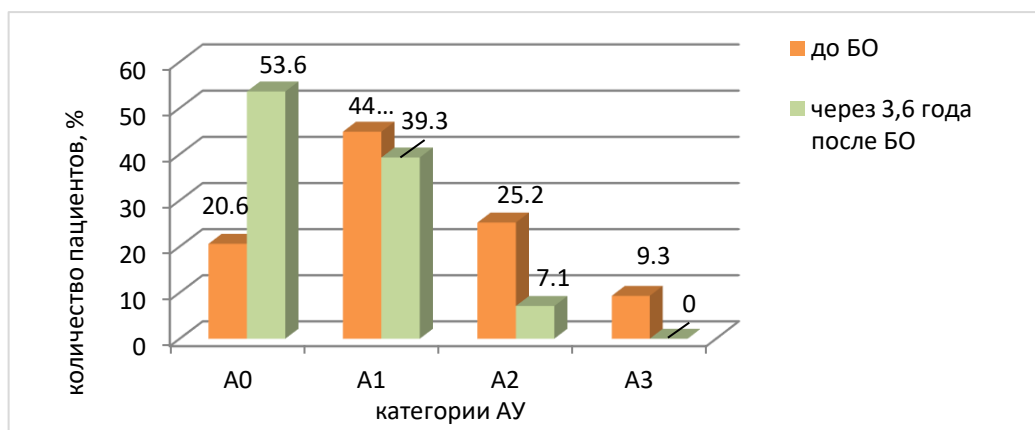


Рисунок 19 - Частота выявления разных категорий АУ у пациентов с ОЖ и ХБП до и после БО

В подгруппе больных СД и ХБП (в том числе ретроспективно прослеженных) в среднем через 64 месяца (5,3 лет) после БО на 33,7% увеличилась доля пациентов, у которых отсутствовали признаки ХБП (сохранная функция почек, отсутствие ПУ) (Рисунок 20). В связи с переходом в категорию без ХБП в 2 раза уменьшилось число пациентов, которые до оперативного вмешательства имели ХБП 1 стадии (25/92 (27,2%) против 12/92 (13%)), и в 4,6 раза снизилась доля пациентов с ХБП 2 стадии - 14/92 (15,2%) против 3/92 (3,3%) в связи с переходом в ХБП 1 стадии и в категорию без ХБП. Через 5,3 года после БО ХБП 3-5 стадий не было ни у кого из пациентов, страдавших СД.

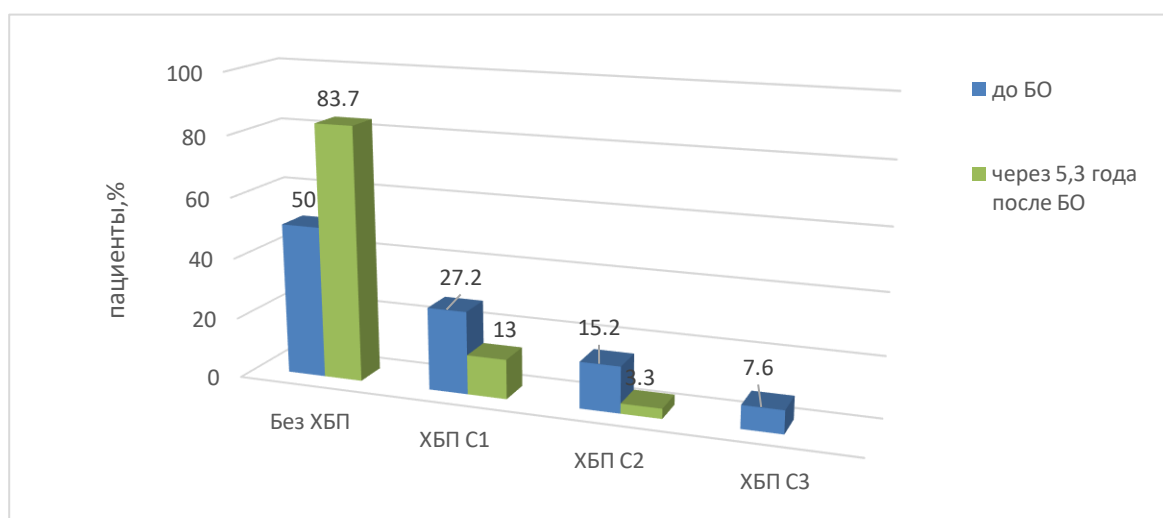


Рисунок 20 - Частота выявления разных стадий ХБП у пациентов с ОЖ и СД до и после БО

Среди пациентов с СД и ХБП через 5,3 года после бариатрического лечения почти в 15 раз уменьшилась доля пациентов с повышенным и высоким уровнями АУ: с 32,6% (15/46) до 2,2% (1/46) (Рисунок 21). Уровень выявляемого в общем анализе мочи белка у 4 пациентов после снижения веса не превышал 150 мг/л и соответствовал АУ категорий А1 и А2. ПУ выше 150 мг/л или АУ А3 после БО ни у кого из пациентов с СД не определялись.

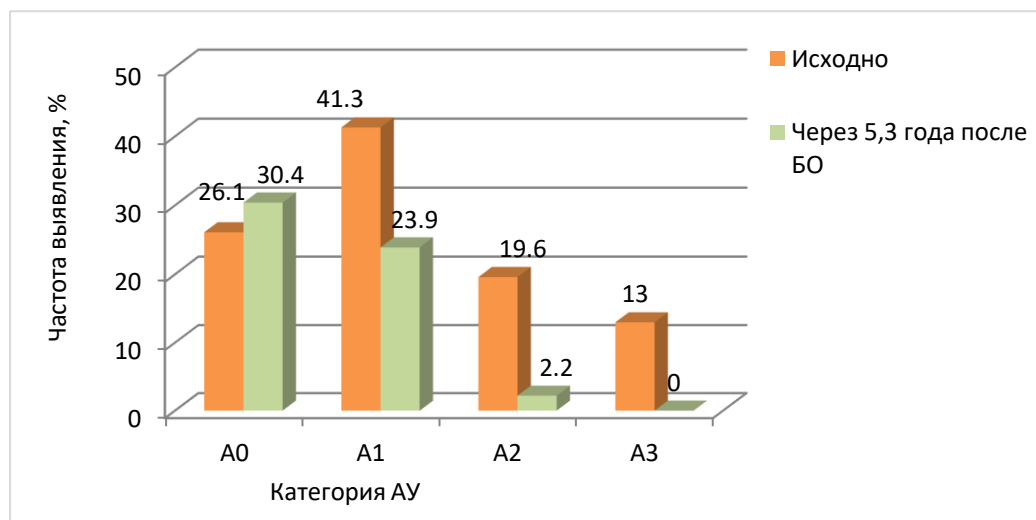


Рисунок 21 - Частота выявления разных степеней АУ у пациентов с ОЖ, ХБП и СД до и после БО

Мы проанализировали влияние вида операции на уровни креатинина сыворотки, СКФ и ПУ и выявили достоверное положительное влияние на улучшение почечных показателей шунтирующих операций в отличие от рестриктивной операции ПРЖ (Таблица 24).

Таблица 24 - Сравнение динамики почечных показателей в подгруппах в зависимости от вида операции

Показатели	ПРЖ, n=25	ГШ, n=26	БПШ, n=102
Креатинин, мкмоль/л			
исходно	70,5 [63,2; 82,8]	71 [60,9; 83,4]	75 [65,9; 83,5]
после БО	67,5 [57,3; 76,5]	61 [52,9; 67,5]	62,4 [56,8; 71,3]
p	0,353	<0,001	<0,001

Продолжение Таблицы 24

рСКФ, мл/мин//1,73 м ²			
исходно	98,5 [83,3; 110,7]	103,2 [85,7; 110,6]	91,3 [76,9; 106,9]
после БО	101,9 [92; 109,5]	109,8 [101,1; 117,5]	104,9 [91,9; 110,9]
р	0,563	0,001	<0,001
ПУ, мг/л			
Исходно	110 [83; 110]	100 [70; 150]	100 [63; 136]
после БО	0 [0; 0]	0 [0; 100]	0 [0; 33]
р	0,180		0,001
АСР, мг/ммоль			
исходно	110 [74,3; 138]	100 [89,5; 136]	100 [33; 100]
после БО	0 [0; 0]	0 [0; 49,8]	0 [0; 66,5]
р	0,285	<0,001	0,301

В Таблице 25 представлены данные о динамике почечных показателей в подгруппах по степени ОЖ. Различие в достоверности улучшения почечной функции между группами при не различавшихся исходных показателях, вероятно, связано с преимущественно выполнявшейся ПРЖ среди пациентов ОЖ I-II.

Таблица 25 - Динамика почечных показателей в подгруппах пациентов с ОЖ

Показатели	ОЖ I-II, n=52	ОЖ III, n=115	СО, n=73
Креатинин, мкмоль/л			
исходно	73,9 [63,2; 82,9]	74,9 [63; 82,5]	74 [62,8; 84,9]
после БО	70 [57; 77,8]	60,7 [55; 67,5]	64 [56,8; 75]
р	0,027	<0,001	<0,001
рСКФ, мл/мин//1,73 м ²			
исходно	95,9 [77,2; 108,3]	96,2 [82; 109,4]	90 [74,9; 108,2]
после БО	100,9 [84,9; 109,9]	106,8 [98,4; 113,9]	104,9 [87,6; 109,8]
р	0,1	<0,001	0,002
ПУ, мг/л			
исходно	110 [74,3; 138]	100 [89,5; 136]	100 [33; 100]
после БО	0 [0; 0]	0 [0; 49,8]	0 [0; 66,5]
р	0,285	<0,001	0,301

Продолжение Таблицы 25

ACR, мг/ммоль			
исходно	110 [74,3; 138]	100 [89,5; 136]	100 [33; 100]
после БО	0 [0; 0]	0 [0; 49,8]	0 [0; 66,5]
p	0,285	<0,001	0,301

В общей группе больных с ОЖ и ХБП выявлены достоверные взаимосвязи послеоперационного уровня СКФ с возрастом $R_S=-0,689$, $p<0,0001$, с потерей массы тела ($R_S=0,274$, $p=0,01$) (Рисунок 22) и ИМТ после БО ($R_S=-0,236$, $p=0,04$). На конечный уровень АУ влияли исходные антропометрические данные (ОТ $R_S=0,551$, $p=0,002$, ИМТ $R_S=0,417$, $p=0,01$, избыток массы тела $R_S=0,491$, $p=0,004$) (Рисунок 23) и послеоперационные параметры (ОТ $R_S=0,386$, $p=0,02$), а также уровни липидов в крови после БО (ОХ $R_S=-0,366$, $p=0,001$, ТГ $R_S=-0,249$, $p=0,04$).

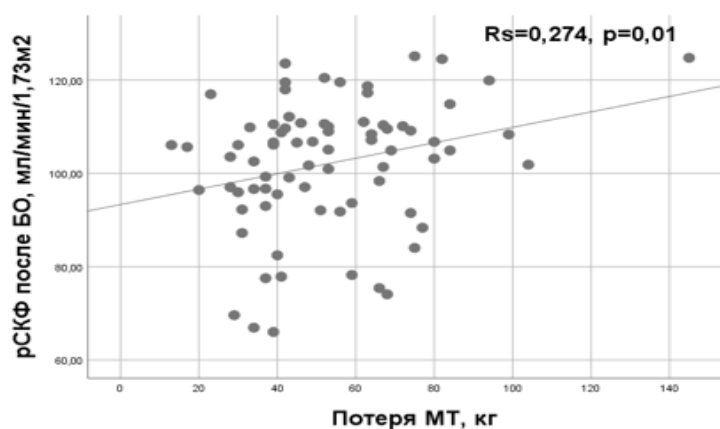


Рисунок 22 - Взаимосвязь между потерей МТ и уровнем pСКФ после БО

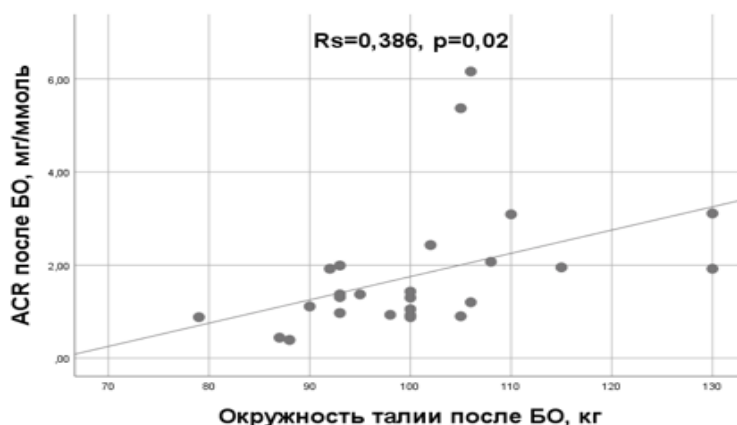


Рисунок 23 - Взаимосвязь между ОТ и уровнем ACR после БО

Корреляционным анализом подтверждена зависимость улучшения почечной функции (Δ СКФ) от сроков наблюдения ($R_s=0,306$, $p=0,007$).

Развитие МКБ de novo отметили 19/115 (16,5%): 16/19 (84,2%) - после операции БПШ, у 2/19 (10,5%) - после МГШ и 1/19 (5,3%) - после ПРЖ. Ухудшение течения предсуществующей МКБ отметили 8/35 (22,9%) пациентов, перенесших БПШ. Появление и ухудшение течения МКБ в большинстве случаев происходило на фоне нерегулярного приема пациентами витаминно-минеральных препаратов.

3.4.4. Изучение динамики лептина в крови

В общей группе снижение уровня лептина на фоне потери веса после БО было недостоверным (Таблица 26). Примечательно, что статистически значимо уровень этого адипокина снизился в подгруппе больных с наиболее тяжелой формой ОЖ – СО, а с тенденцией к достоверности - среди мужчин.

Таблица 26 - Динамика сывороточных уровней лептина после БО в разных подгруппах

Пациенты	Лептин исходно, нг/мл	Лептин после операции, нг/мл	p
Общая группа ОЖ, n=32	42 [39; 50,5]	40,5 [35; 43,3]	0,15
Мужчины, n=14	43 [38,1; 52]	39 [34,9; 41,9]	0,09
Женщины, n=18	40,7 [38,9; 48,8]	40,5 [36,3; 47]	0,5
ОЖ II, n=6	36,9 [34,4; 38,6]	40,5 [33,6; 58,2]	0,17
ОЖ III, n=18	41 [40,1; 45,6]	40,5 [35; 41,9]	0,36
СО, n=8	52,5 [47,9; 55,2]	41,3 [36,2; 43,2]	0,01

В общей группе корреляционным анализом была установлена обратная достоверная взаимосвязь исходных антропометрических параметров со снижением уровня лептина крови (Таблица 27).

Таблица 27 - Факторы, влияющие на динамику сывороточного уровня лептина у пациентов с ОЖ после БО по данным корреляционного и регрессионного анализов

Показатель	Корреляционный анализ по Спирмену		Линейный однофакторный анализ	
	R _s	p	R Square	p
МТ, кг	-0,604	<0,001	0,177	<0,01
ИМТ, кг/м ²	-0,460	0,009	0,124	0,05
Избыток МТ, кг	-0,607	<0,001	0,232	0,006

3.4.5. Изучение динамики нефрина в моче

В общей группе пациентов с ОЖ выявлено статистически значимое снижение уровня НУ после БО (исходно 14,7 [10,82; 16], после БО 12,56 [10,34; 15,46] нг/мл, $p=0,033$).

Детальный анализ динамики мочевой экскреции нефрина у пациентов с ОЖ позволил установить, что снижение НУ происходило в основном за счет пациентов с СО, сопутствующими СД и АГ после стойкого снижения веса и достижения целевых уровней гликемии и АД, а также в подгруппе пациентов с ХБП (Таблица 28). Вероятно, это связано с большей потерей МТ после БО в указанных подгруппах: так, у пациентов с ОЖ II она составила 32,5 [38,3; 29,8] кг, 43 [55; 40] кг – при ОЖ III, 71 [81,5; 63,3] кг – при СО ($p<0,001$); 37 [41,5; 31,8] кг - среди пациентов с ОЖ без сопутствующей АГ, 52 [63,5; 42] кг - у пациентов с ОЖ и АГ ($p=0,011$). В остальных подгруппах разница в снижении веса не достигала статистической значимости.

Таблица 28 - Сравнение динамики нефринурии после БО в разных подгруппах

Подгруппы	Уровень нефрина в моче до БО, нг/мл	Уровень нефрина в моче после БО, нг/мл	p
ОЖ II, n=6	9,89 [8,68; 11,36]	12,39 [11,16; 15,18]	0,068
ОЖ III, n=19	14,78 [13; 15,09]	14,03 [10,67; 15,67]	0,061
СО, n=8	16,25 [15,12; 17,2]	11,21 [9,81; 14,43]	0,017
ОЖ без СД, n=24	15,02 [11,99; 16]	12,84 [10,59; 15,59]	0,259
ОЖ и СД, n=9	14,89 [12,77; 16,25]	11,67 [9,95; 15,06]	0,028
ОЖ без АГ, n=8	14,02 [11,78; 15,08]	13,11 [9,09; 15,89]	0,735
ОЖ с АГ, n=25	15,04 [13,14; 16,01]	12,27 [10,42; 15,37]	0,025
ОЖ без ХБП, n=10	14,78 [10,53; 15,09]	13,11 [10,83; 15,02]	0,678
ОЖ с ХБП, n=23	15,03 [12,75; 16,6]	12,5 [10,12; 15,72]	0,019

Влияние потери массы тела после БО в общей группе пациентов с ОЖ (медиана 43 [67; 37] нг/мл) на степень снижения нефринурии, Δ НУ (медиана -0,54 [-3,03; 1,11] нг/мл), подтверждено результатами корреляционного анализа: $R_s=0,523$, $p=0,002$ (Рисунок 24). Установлена сильная прямая корреляция между уменьшением содержания триглицеридов в сыворотке, Δ ТГ (медиана -0,92 [-3,58; -0,1] ммоль/л), с Δ НУ (медиана -0,54 [-2; 0,62] нг/мл) у пациентов с ОЖ III после БО ($R_s=0,645$, $p=0,032$).

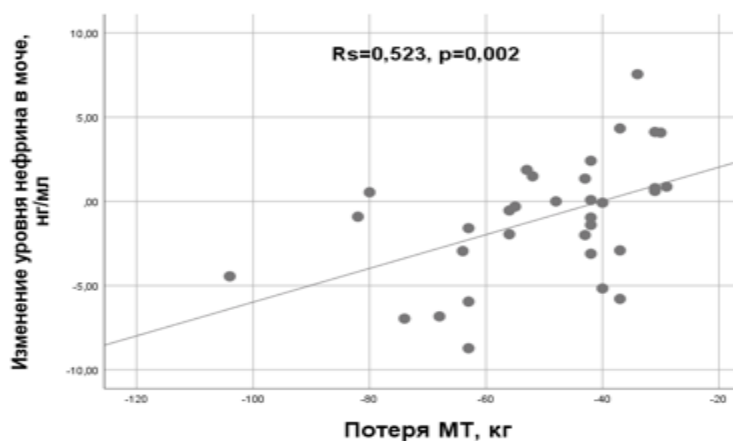


Рисунок 24 - Взаимосвязь между потерей МТ и уровнем НУ после БО

Для подтверждения влияния указанных факторов на характер экскреции нефрина с мочой у пациентов с ОЖ после хирургической коррекции массы тела, мы проанализировали пред- и послеоперационную клинико-лабораторную характеристику двух подгрупп пациентов – с отрицательной или положительной динамикой нефрина (Таблица 29). Положительной динамикой после БО мы считали снижение уровня нефрина в моче, а отрицательной - отсутствие изменений или увеличение его уровня в моче.

До БО только в подгруппе пациентов с отрицательной динамикой по нефринурии исходно выявлялось ОЖ II, среди этих пациентов преобладали лица старше 40 лет и с более высоким значением медианы ЛНП. Наоборот, у пациентов с положительной динамикой нефринурии, почти 53% из которых были моложе 40 лет, диагностировались только тяжелые степени ОЖ в сочетании с тяжелой АГ, с тенденцией к достоверности чаще отмечались сопутствующие нарушения углеводного обмена. В обеих подгруппах после БО отмечена положительная динамика всех сопутствующих метаболических нарушений, а наибольшая потеря массы тела в динамике наблюдалась в подгруппе пациентов со снижением нефринурии (Таблица 29). Именно в этой подгруппе выявлено статистически значимое снижение уровня альбуминурии, а также улучшение почечной функции на фоне снижения веса после БО.

Таблица 29 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОЖ в зависимости от динамики нефринурии после БО

Показатели	Нефринурия не изменилась/увеличилась, n=14	Нефринурия снизилась, n=19	p
Возраст, лет	48 [40; 53,3]	39 [37; 52]	0,397
Моложе 40 лет/старше 40 лет, n (%)	3/11 (21,4/78,6)	10/19 (52,6/47,4)	0,07
Муж/Жен	6/8 (42,9%/57,1%)	9/10(47,4%/52,6%)	0,797
ИМТ, кг/м ²	42,1 [38,8; 46,1]	48,7 [43,3; 53,1]	0,002
Избыточная МТ, кг	50,8 [38,7; 69,7]	67 [57; 81]	0,014

Продолжение Таблицы 29

ОЖ II, n (%)	6 (42,9)	0 (0)	0,003
ОЖ III, n (%)	7 (50)	12 (63,2)	
СО, n (%)	1 (7,1)	7 (36,8)	
НУО, n (%)	8 (57,1)	16 (84,2)	0,084
НТГ, n (%)	6 (42,9)	9 (47,4)	0,797
СД, n (%)	2 (14,3)	7 (36,8)	0,115
АГ, n (%)	10 (71,4)	15 (78,9)	0,618
АГ 3 ст., n (%)	2 (20)	10 (66,7)	0,05
ХБП, n (%)	10 (71,4)	13 (68,4)	0,853
ХБП С1, n (%)	6 (60)	9 (69,2)	0,503
ХБП С2, n (%)	4 (40)	3 (23,1)	
ХБП С3, n (%)	0	1 (7,7)	
Креатинин до БО, мкмоль/л	77,5 [66,5; 85,8]	75 [60,4; 83]	0,506
Креатинин после БО, мкмоль/л	69,5 [60,8; 86,3]	60,6 [55; 66]	0,055
Δ креатинина после БО, мкмоль/л	-5,31 [-14,5; 4,5] *p=0,140	-8 [-21; 3] *p= 0,008	
СКФ до БО, мкмоль/л	94,2 [80,2; 105,6]	101,9 [87,7; 106,7]	0,304
СКФ после БО, мкмоль/л	97,9 [84,8; 107,3]	107,2 [99,3; 117,3]	0,042
Δ СКФ после БО, мкмоль/л	4,25 [-5,64; 16,5] *p=0,221	6,03 [-2,6; 23,7] *p= 0,024	
АУ А0 до БО, n (%)	3 (24,1)	1 (5,3)	0,530
АУ А1 до БО, n (%)	6 (42,9)	11 (57,9)	
АУ А2 до БО, n (%)	4 (28,6)	5 (26,3)	
АУ А3 до БО, n (%)	1 (7,1)	2 (10,5)	
Потеря МТ, кг	39,5 [49; 31]	56 [64; 42]	0,007
ИМТ после БО, кг/м ²	27,7 [24,7; -33,1]	30,2 [27; 32,1]	0,339
Глюкоза до БО, ммоль/л	5,63 [4,97; 6,98]	6,54 [5,7; 7,3]	0,255
Глюкоза после БО, ммоль/л	4,72 [4,46; 5,37]	4,9 [4,6; 5,3]	0,439
Δ глюкозы после БО, ммоль/л	-0,98 [-2,72; -0,04], *p= 0,01	-1,5 [-2,4; -0,6], *p= 0,003	
ХС до БО, ммоль/л	5,08 [4,6; 7,2]	4,9 [4,2; 6]	0,294
ХС после БО, ммоль/л	4,49 [3,46; 6,6]	4,26 [3,2; 4,7]	0,195
Δ ХС после БО, ммоль/л	-0,97 [-1,87; -0,39], *p= 0,03	-1,02 [-2,06; -0,08], *p= 0,01	

Продолжение Таблицы 29

ТГ до БО, ммоль/л	1,44 [0,86; 2,19]	2,07 [1,62; 2,91]	0,073
ТГ после БО, ммоль/л	0,93 [0,67; 1,47]	0,78 [0,68; 1,27]	0,868
Δ ТГ после БО, ммоль/л	-0,56 [-2,39; 0,08], *p=0,116	-1,04 [-2,53; -0,77], *p=0,001	
ЛНП до БО, ммоль/л	4,09 [2,95; 5,29]	2,43 [1,91; 2,67]	0,007
ЛНП после БО, ммоль/л	3,15 [1,67; 4,85]	2,21 [1,8; 2,74]	0,165
Δ ЛНП после БО, ммоль/л	-0,64 [-1,32; -0,41], *p=0,028	-0,29 [-0,38; 0,08], *p=0,110	
АУ А0 после БО, n (%)	8 (57,1)	3 (15,8)	0,027
АУ А1 после БО, n (%)	4 (28,6)	14 (73,7)	
АУ А2 после БО, n (%)	2 (14,3)	2 (10,5)	
АУ А3 после БО, n (%)	0	0	
НУ до БО, нг/мл	11,67 [8,89; 14,28]	15,09 [14,78; 16,9]	<0,001
НУ после БО, нг/мл	14,52 [11,5; 15,72]	11,67 [9,67; 15]	0,05
ΔНУ после БО, нг/мл	1,42 [0,6; 4,09], *p=0,001	-2,91 [-5,79; -0,96], *p<0,001	
АСР до БО, мг/ммоль	1,82 [0,99; 4,26]	1,82 [1,25; 4,72]	0,635
АСР после БО, мг/ммоль	0,97 [0,77; 1,53]	1,58 [1,25; 1,95]	0,071
ΔАСР после БО, мг/ммоль	-0,71 [-3,6; 0,39], *p=0,079	-0,42 [-1,05; 0,32], *p=0,04	

Примечание - *p – достоверность различий между показателями до и после БО

У пациентов с рСКФ <90 мл/мин/1,73 м² Δ уровня НУ (медиана 0,62 [-5,95; 1,49] нг/мл) обратно коррелировала с повышением клубочковой фильтрации (медиана СКФ 23,3 [5,48; 26,5] мл/мин/1,75 м²), R_s=-0,636, p=0,035.

Мы также выявили прямую достоверную взаимосвязь между исходной нефринурией с послеоперационной АУ (R_s=0,417, p=0,003) (Рисунок 25). При сравнении изменения нефринурии у пациентов с разными категориями АУ отмечено, что снижение уровня нефрина в моче происходило главным образом за счет пациентов с АУ А1, среди которых преобладали пациенты с тяжелыми формами ОЖ (Таблица 30).

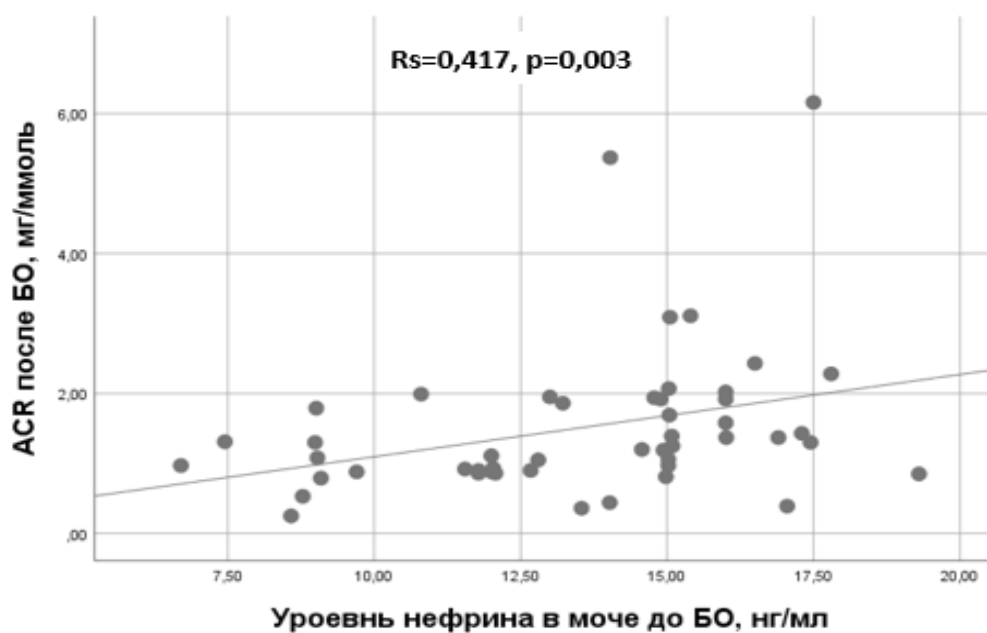


Рисунок 25 - Взаимосвязь между уровнем нефрина в моче до БО и послеоперационным уровнем АСР

Таблица 30 - Сравнение динамики нефринурии у пациентов с разными категориями АУ после БО

Группы	НУ исходно, нг/мл	НУ после БО, нг/мл	p
A0, n=20	11,22 [8,99; 14,94]	14,29 [11,52; 15,78]	0,285
A1, n=44	14,86 [10,82; 16,01]	11,67 [10,29; 15,01]	0,031
A2, n=22	14,71 [12; 16,75]	12,08 [9,38; 15,28]	0,263
A3, n=6	15,53 [13,91; 19,8]	15,09 [12,89;]	0,285

Результаты однофакторного и многофакторного анализов подтвердили значение потери МТ у пациентов с ОЖ после БО как фактора, повышающего вероятность развития конечной точки (КТ) - благоприятного исхода по НУ, то есть снижения экскреции нефрина с мочой (n=19) (Таблица 31).

Таблица 31 – Относительный риск развития КТ по данным однофакторного и многофакторного анализов

Однофакторный анализ			
Фактор	Exp (B)	95% ДИ	p
МТ до БО, кг	1,028	0,995-1,063	0,100
ОТ до БО, см	1,071	1,010-1,135	0,022
ИМТ до БО, кг/м²	1,303	1,072-1,584	0,008
Потеря МТ, кг	1,073	1,008-1,142	0,028
МТ после БО, кг	1,008	0,974-1,043	0,666
ИМТ после БО, кг/м ²	1,097	0,924-1,302	0,293
ОТ после БО, кг	1,083	1,000-1,173	0,051
Возраст, лет	0,988	0,926-1,055	0,724
Глюкоза крови до БО, ммоль/л	1,180	0,760-1,831	0,462
Холестерин крови до БО, ммоль/л	0,747	0,441-1,263	0,276
Наличие СД до БО	0,286	0,049-1,666	0,164
Наличие АГ до БО	1,500	0,303-7,432	0,619
Лептин крови до БО, нг/мл	1,140	1,006-1,292	0,040
Нефрин в моче до БО, нг/мл	1,973	1,227-3,172	0,005
Глюкоза крови после БО, ммоль/л	1,771	0,526-5,964	0,356
Холестерин крови после БО, ммоль/л	0,626	0,357-1,096	0,101
Многофакторный анализ			
Фактор	Exp (B)	95% ДИ	p
Потеря МТ, кг	1,101	1,019-1,190	0,015
Наличие СД до БО	0,174	0,020-1,532	0,115
Возраст, лет	0,959	0,879-1,047	0,350
ИМТ после БО, кг/м ²	1,276	0,966-1,685	0,086

3.4.6. Изучение предикторов благоприятного и неблагоприятного почечного прогноза

С целью установления предикторов благоприятного и неблагоприятного почечного прогноза был проведен многофакторный регрессионный анализ. В качестве исходов выбраны: улучшение почечной функции (КТ 1), снижение АУ (КТ 2). Характеристика связи предикторов моделей с вероятностью развития соответствующих исходов представлена в Таблице 32. В выбранных прогностических моделях представлены факторы неблагоприятного прогноза для почечной функции – высокий уровень адипокина лептина после БО, и для снижения АУ - тяжесть ОЖ, т.е. максимальный вес в анамнезе, и повышенный уровень холестерина после БО.

Таблица 32 - Относительный риск развития КТ 1 и КТ 2 по данным многофакторного анализа

КТ 1 – улучшение почечной функции			
Фактор	Exp (B)	95% ДИ	p
Лептин крови после БО, нг/мл	0,894	0,801-0,999	0,047
% EWL	1,031	0,979-1,085	0,251
КТ 2 - снижение альбуминурии			
Фактор	Exp (B)	95% ДИ	p
Максимальная МТ до БО, кг	0,953	0,910-0,998	0,043
Уровень холестерина после БО, ммоль/л	0,340	0,116-0,999	0,050
Уровень глюкозы после БО, ммоль/л	0,198	0,013-3,024	0,244
Δ глюкозы крови после БО, ммоль/л	0,832	0,325-2,126	0,700
Δ нефрина в моче после БО, нг/мл	1,562	0,996-2,448	0,052
Наличие АГ до БО	0,055	0,001-2,015	0,114
Наличие НУО до БО	0,192	0,001-3,872	0,068
% EWL	0,899	0,792-1,021	0,101

3.5. Оценка безопасности бариатрических операций

Летальных исходов среди всех пациентов в раннем послеоперационном периоде - в первые 30 суток - не было. По данным литературы этот показатель составляет 0,28-0,6%, что сопоставимо с лапароскопической холецистэктомией [120]. У большинства пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечено 3 случая внутрибрюшного кровотечения, у одной пациентки потребовавшего выполнения спленэктомии интраоперационно в связи с развитием кровотечения из капсулы селезенки при мобилизации большой кривизны желудка. В раннем послеоперационном периоде 7 (2,9%) пациентов с СО (медиана ИМТ 51,6 кг/м²) перенесли острое повреждение почек, диагностированное в соответствии с рекомендациями KDIGO [67]. У всех пациентов отмечена нормализация функции почек в течение срока пребывания в стационаре. Лабораторные признаки рабдомиолиза (повышение сывороточного уровня фермента креатинфосфокиназы) после операции были выявлены у одной пациентки. У двух пациенток отмечено подтекание из степлерной линии (шов по большой кривизне после резекции желудка) на 2-3 сутки после операции. Случаев несостоятельности гастроэнтеро- или межкишечных анастомозов не отмечено.

На момент проведения исследования среди 240 пациентов умерли 4 (1,7%) пациентки. Медиана возраста умерших составила 44 [37; 50] года. Медиана срока от оперативного вмешательства до наступления летального исхода составила 29 (3; 53) месяцев. Причинами летальных исходов были сердечно-сосудистые события - острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, септическое осложнение, не связанное с проведенной БО, и осложнение сопутствующего онкологического заболевания - опухоли Клацкина (хиллярная холангиокарцинома).

Для предупреждения нежелательных явлений, обусловленных мальабсорбцией, и предотвращения потери мышечной массы на фоне снижения МТ после операции больные получали соответствующую заместительную терапию (минералами, витаминами, микроэлементами и т.д.) под строгим

лабораторным и медицинским контролем в предусмотренные сроки наблюдения [3]. Тем не менее в обследованной группе больных отмечалась высокая частота развития метаболических осложнений, в частности, со стороны фосфорно-кальциевого обмена: гипокальциемия, дефицит или недостаточность витамина D, повышенный уровень паратгормона, что расценивалось как вторичный гиперпаратиреоз. Осложнения и побочные эффекты, которые мы наблюдали среди пациентов общей группы после БО в сроки от 1 года до 7 лет, представлены в Таблице 33.

Таблица 33 - Нежелательные эффекты БО

Нежелательные эффекты	n (%)
Острое почечное повреждение	7 (2,9)
Мочекаменная болезнь (de novo+ухудшение течения)	27 (11,3)
Белково-энергетическая недостаточность	12 (6)
Дисбаланс макроэлементов: кальция, фосфора	39 (19,5), 4 (1,7)
Дефицит микроэлементов: железа, цинка, меди	34 (17), 12 (6), 3 (1,5)
Дефицит витаминов группы В	15 (7,5)
Дефицит или недостаточность витамина Д	81 (40,5)
Вторичный гиперпаратиреоз	63 (31,5)
Патологические переломы	4 (2)
Остеопороз	5 (2,5)
Артралгии	7 (3,5)
Анемия	31 (15,5)
Артериальная гипотония	11 (5,5)
Мышечные судороги	2 (1)
Частый стул	20 (5,8)
Диспепсия (изжога, гастралгии, метеоризм)	9 (4,5)

4 (2%) из 12 пациентов с синдромом белково-энергетической недостаточности потребовалось проведение восстановительной операции - перемещение межкишечного анастомоза уровнем выше для включения в процесс пищеварения дополнительных участков тонкой кишки. 23 (19,2%) пациентам в отдаленном периоде проведены операции ушивания диастаза прямых мышц живота и герниопластика. 8 (4%) пациентов на момент опроса отметили набор веса к 3 году от операции, что у 4 пациентов потребовало проведения повторной операции: перемещение межкишечного анастомоза с укорочением общей петли для усиления мальабсорбтивного эффекта.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение почек является одним из прогностически неблагоприятных системных проявлений ОЖ [19]. В нашем исследовании у 44,6% пациентов с ОЖ до проведения БО диагностирована ХБП, выявлялись множественные факторы риска развития и прогрессирования ХБП: у 73,3% - артериальная гипертензия, у 70% - НУО, у 93,9% - дислипидемия, у 51,9% - гиперурикемия. Большинство больных (97,5%) ОЖ имели сочетание 2-х и более факторов риска развития и прогрессирования ХБП.

На клинические проявления ХБП у больных ОЖ оказывали влияние антропометрические показатели (ИМТ, ОТ), наличие СД, наличие и тяжесть АГ, недостижение целевых показателей метаболизма глюкозы, липидов и мочевой кислоты на момент операции. Положительная динамика антропометрических показателей после БО (снижение ИМТ с 47,9 до 28,9 кг/м²) сохранялась на протяжении 5 лет. Ремиссия СД достигнута у 82/92 (89,1%) пациентов, в том числе - полная у 75 (81,5%) пациентов, частичная у 7 (7,6%) пациентов. Анализ метаболической эффективности проведенных вмешательств показал бóльшую эффективность операции БПШ среди трех выполняемых БО (ПРЖ, МГШ, БПШ) в отношении компенсации углеводного и жирового обменов.

Абдоминальное или центральное ожирение (т. е. накопление избытка жировой ткани в висцеральной области) признано индикатором серьезного риска здоровью, т. к. напрямую коррелирует с инсулинорезистентностью, нарушением углеводного и жирового обменов, артериальной гипертензией, протромботической готовностью и провоспалительным состоянием [121]. Уменьшение объема жировой ткани является наиболее общим результатом бариатрических операций, поскольку выраженность метаболических нарушений зависит не столько от объема жировой ткани, сколько от гормональной активности адипоцитов [122].

В литературе до сих пор имеются противоречивые данные о потенциальной роли резистина в развитии ИР при ОЖ. В недавней работе Sachan A. и соавт.

сравнивались сывороточные концентрации резистина у 62 пациентов с ОЖ и 32 здоровых лиц. Значимой разницы уровней адипокина между двумя группами не было ($39,70 \pm 5,98$ и $36,53 \pm 5,86$ нг/мл, $p=0,707$). Концентрация резистина в крови не различалась также у пациентов с ОЖ и резистентностью к инсулину по сравнению с пациентами с нормальной чувствительностью тканей к нему ($38,37 \pm 6,60$ и $42,71 \pm 12,8$ нг/мл, $p=0,741$) [123].

В опубликованных ранее исследованиях авторы сообщали о значимом, по сравнению с группой контроля, повышении уровня резистина в сыворотке пациентов с ОЖ, готовящихся к БО, однако достоверной связи между содержанием резистина и гликемией натощак, показателями ИР и другими метаболическими показателями у пациентов так же не выявили [124, 125].

Другие исследователи сообщили о значимом повышении уровня резистина в сыворотке пациентов с ОЖ ($n=160$) по сравнению с пациентами, имевшими нормальный вес ($n=169$): $14,34 [0,1-96]$ и $11,07 [0,1-28,5]$ нг/мл, $p=0,019$ и выявили ассоциацию полиморфизма 299G/A гена, кодирующего резистин (RETN), с риском развития ИР [126]. Wijetunge S. и соавт. связь уровня резистина с развитием резистентности к инсулину и СД показали у женщин с абдоминальным ОЖ [127].

В нашем исследовании сывороточные концентрации резистина в общей группе пациентов с ОЖ и в подгруппах пациентов с разной степенью ОЖ не отличались от соответствующего параметра у здоровых [121]. Вместе с тем сравнительный анализ содержания резистина у пациентов с различной степенью ОЖ выявил тенденцию к повышению уровня этого адипокина по мере увеличения массы тела. Выявлена сильная и высоко достоверная взаимосвязь между увеличением сывороточного резистина и ИМТ у пациентов с СО и у больных ОЖ, в том числе у пациентов, имеющих ИР, что можно объяснить большим количеством адипоцитов, продуцирующих резистин в избыточно развитой у них висцеральной жировой ткани. Именно в этой подгруппе были ниже значения СКФ в сравнении пациентами с ОЖ III. Выявленная отрицательная корреляционная связь сывороточного резистина с СКФ у пациентов с СО, а также повышение в

1,214 раза риска появления ПУ с ростом уровня резистина в общей группе демонстрируют прямое неблагоприятное воздействие этого адипокина на почки. Большинство пациентов с СО и ИР также имели неудовлетворительный контроль гликемии, АГ высоких степеней и другие традиционные факторы риска развития ХБП, что наряду с повреждающим действием самих адипокинов, приводит к развитию у этих пациентов дисфункции почек [121]. С нашими данными согласуются результаты Sebesi E. и соавт., которые выявили отрицательную корреляцию уровня резистина с рСКФ ($r=-0,459$; $p<0,001$) и отметили связь резистина с воспалением [128].

В группе пациентов с ОЖ и НУО выявлена тенденция к достоверности во взаимосвязи С-пептида и резистином. Других более достоверных корреляций между сывороточным уровнем резистина и показателями углеводного обмена и ИР у обследованных нами пациентов с ОЖ мы не выявили, возможно, по причине того, что большинство из них уже длительно получали сахароснижающие препараты, в том числе, восстанавливающие ИР.

По нашим данным, у пациентов с ОЖ до БО выявляются повышенные концентрации сывороточного лептина, достигающие максимальных значений у больных с наиболее тяжелой формой ОЖ - СО. Выявленные корреляции уровня этого адипокина с почечными маркерами (отрицательная с исходной СКФ и положительная с АСР) подтверждают повреждающее влияние на почки этого адипокина.

После хирургического вмешательства уровень многих цитокинов снижается пропорционально потере жировой массы. Отечественные исследователи выявили значимое снижение уровня лептина на фоне снижения ИМТ, что объясняли некоторым уменьшением резистентности к анорексигенному потенциалу лептина [129, 130]. По данным зарубежных исследователей, результаты бариатрической хирургии ассоциированы со снижением уровня в крови специфических адипокинов, включая лептин, хемерин и РАІ-1, увеличением сывороточного уровня защитного адипокина адипонектина, что может свидетельствовать об улучшении функций жировой ткани [131].

В нашем исследовании снижение уровня лептина на фоне потери веса после БО в общей группе было недостоверным, однако в подгруппе пациентов с СО уровень этого адипокина снизился статистически значимо, вероятно, по причине наибольшей абсолютной потери МТ среди этих пациентов. По-видимому, для полного восстановления чувствительности тканей лептину, в том числе на уровне гипоталамуса, или других более сложных механизмов нормализации лептинемии, требуется более длительный срок.

Характеризуя течение ХБП в группе обследованных нами больных ОЖ в целом, можно отметить, что в среднем через 3,6 года после БО наблюдалось улучшение функционального состояния почек [132]. В общей группе пациентов с ОЖ после БО на фоне потери избыточного веса и уменьшения влияния сопутствующих коморбидных состояний отмечено повышение показателя СКФ и снижение уровня ПУ. Повышение СКФ происходило главным образом за счет пациентов, имевших исходную СКФ < 90 мл/мин/1,73 м². Продемонстрированное в нашем исследовании достоверное увеличение расчетной СКФ у пациентов с ожирением с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на фоне значительного снижения веса после БО может быть прямым следствием потери массы тела, а также устранением неблагоприятного воздействия на почечную функцию ассоциированных с ОЖ коморбидных состояний. Наши результаты согласуются с данными зарубежных авторов, показавших, что значительное улучшение СКФ после проведения операции гастрощунтирования из 109 пациентов с ОЖ происходило в основном у пациентов с исходно сниженной функцией почек [133].

Снижение СКФ у пациентов с исходной гиперфилтрацией лишь с тенденцией к достоверности ($p=0,06$) обусловлено, по-видимому, тем, что для полной нормализации гемодинамических нарушений в почке, ассоциированных с ОЖ, требуется бóльший период времени, что вполне объяснимо, поскольку при сложных операциях – МГШ и БПШ - максимальная потеря веса ожидается после 2 лет от момента операции. В частности, у женщины 36 лет, страдавшей МО с ИМТ 48 кг/м², несмотря на эффективность бариатрического лечения со

снижением веса до степени ОЖ I (ИМТ до 31 кг/м^2 , EWL 72,3%) гиперфльтрация сохранялась более 1 года, до полной нормализации ИМТ. В 2017 г. датские исследователи В.Л. von Scholten и соавт. выявили статистически значимое снижение СКФ (на 9 мл/мин) в небольшой группе пациентов (19 человек) с исходной абсолютной гиперфльтрацией через 6 месяцев после операции гастрошунтирования, используя для изучения динамики функции почек клиренсовый метод [134]. Устранение клубочковой гиперфльтрации было связано со значительным снижением массы тела после БО. По нашим данным среди трех выполняемых БО (ПРЖ, МГШ, БПШ) бóльший нефропротективный эффект отмечен после операции БПШ. Сходные с нашими данными результаты, т. е. уменьшение гиперфльтрации и повышение исходно сниженной почечной функции у пациентов после разных БО при использовании расчетных методов оценки СКФ продемонстрировали итальянские и испанские авторы [135, 136].

В нашем исследовании у 80% пациентов с морбидным ОЖ до хирургической коррекции веса наблюдалось разной степени выраженности повышение экскреции с мочой альбумина, причем у 35 % пациентов АУ была высокой и очень высокой (А2 и А3). Среди этих пациентов преобладали лица с высокой степенью ОЖ, сопутствующим нарушениями углеводного обмена, пациенты с гиперфльтрацией, что представляется вполне обоснованным в свете современных представлений о механизмах развития АУ при МО [137].

Мы выявили достоверное уменьшение АУ, оцененной с помощью показателя АСР, у пациентов с ОЖ после БО, что может быть прямым следствием потери массы тела с улучшением внутриклубочковой гемодинамики, а также устранением неблагоприятного воздействия на почечную функцию ассоциированных с ОЖ коморбидных состояний, уменьшением массы жировой ткани и токсического действия адипоцитокинов. В группе пациентов $\text{СКФ} \geq 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, включая пациентов с гиперфльтрацией, устранение последней способствовало снижению АСР, а повышение сниженной клубочковой фильтрации в группе $\text{СКФ} < 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ происходило параллельно с тенденцией к снижению АСР.

Наши данные согласуются с результатами других авторов, которые наблюдали достоверное снижение уровня АУ у пациентов с ОЖ после БО, что коррелировало с потерей массы тела [138], с улучшением метаболических показателей и уменьшением выраженности системного воспаления [93, 94, 139]. Результаты крупного проспективного шведского исследования SOS (1987-2001 годы), посвященного оценке долгосрочных эффектов бариатрической хирургии, продемонстрировали достоверно более низкую частоту впервые возникшей альбуминурии у 1498 пациентов после потери веса через 15 лет после операции по сравнению с контрольной группой, состоявшей из 1610 пациентов МО исходно без АУ [140].

Предпосылками к изучению нефрина в моче больных с морбидным ОЖ послужил ряд экспериментальных и клинических зарубежных и отечественных работ, посвященных мочевым подоцитарным биомаркерам гломерулярного повреждения при заболеваниях почек иммунного и неиммунного генеза [46, 141, 142]. В этих исследованиях было показано, что ультраструктурные и функциональные нарушения в подоцитах, приводящие к повышенной экскреции с мочой нефрина, предшествуют развитию АУ. Эти данные позволили рассматривать НУ в качестве раннего маркера поражения почек, а установленные тесные взаимосвязи между выраженностью НУ и тяжестью клинико-лабораторных проявлений заболевания предполагали возможность использования показателя НУ для мониторинга активности и оценки прогноза поражения почек. В ряде работ, главным образом экспериментальных, было убедительно показано, что повреждение подоцитов может происходить вследствие растяжения гломерулярной базальной мембраны под воздействием гидравлического «пресса» на фоне внутриклубочковой гипертензии, в качестве повреждающих факторов могут выступать провоспалительные цитокины, конечные продукты гликозилирования, гиперлипидемия, оксидативный стресс, ряд адипокинов, компоненты активированной РААС и т.д. [137, 143, 144]. Данные процессы и факторы активированы у пациентов с ОЖ, что предполагает вклад

вызванного ими подоцитарного повреждения в общий механизм повреждения почек при морбидном ОЖ.

В нашем исследовании у пациентов с морбидным ОЖ было выявлено повышение экскреции с мочой маркера повреждения подоцитов - нефрина, тесно коррелирующее с исходными антропометрическими (МТ, ИМТ, ОТ), гормональными и метаболическими параметрами (инсулин, С-пептид, НОМА-IR, лептин) [137]. Примечательно, что НУ была высокой не только у пациентов, уже имеющих АУ разной степени выраженности, но и у пациентов с ОЖ без традиционных признаков ХБП (с нормальной СКФ и нормоальбуминурией). Эти данные согласуются с результатами других исследований о раннем вовлечении подоцитов в механизмы повреждения почечной ткани, например при СД, при котором многие пути воздействия на подоциты очень схожи с ОЖ [137, 144, 145]. Ожидаемо, что у пациентов с ОЖ и уже явной ПУ мы обнаружили наиболее высокие показатели НУ.

В общей группе пациентов с ОЖ отмечена сильная отрицательная связь исходных уровней НУ и СКФ, что отражает роль подоцитарного повреждения не только в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра, но и в развитии гломерулосклероза и формировании дисфункции почек (особенно при тяжелых формах ОЖ). Как было продемонстрировано при СД, длительное и интенсивное воздействие на подоциты повреждающих факторов, многие из которых схожи при СД и ОЖ, вызывает усиленное слущивание подоцитов с гломерулярной базальной мембраны и появление их в моче (подоцитурия), усиленная подоцитурия приводит к уменьшению количества подоцитов в клубочке (подоцитопения), что не только усугубляет нарушения гломерулярной проницаемости, но и способствует развитию гломерулосклероза и снижению функции почек [137, 143].

В общей группе пациентов с ОЖ после БО нами выявлено достоверное уменьшение НУ, что, как по данным корреляционного и регрессионного анализов, является прямым следствием потери МТ, а также устранением неблагоприятного воздействия на почечную функцию ассоциированных с ОЖ коморбидных

состояний, уменьшением массы жировой ткани и токсического действия адипоцитокинов [137]. В подгруппе пациентов с отрицательной динамикой нефринурии после бариатрического лечения, то есть небольшим повышением ее уровня, преобладали лица старше 40 лет и более высоким значением медианы ЛНП. Среди пациентов со снижением нефринурии, почти 53% из которых были моложе 40 лет, диагностировались только тяжелые степени ОЖ в сочетании с тяжелой АГ, с тенденцией к достоверности чаще отмечались сопутствующие нарушения углеводного обмена, что указывает на роль коррекции всех этих повреждающих факторов после БО на конечный уровень НУ.

Детальный анализ динамики мочевой экскреции нефрина у пациентов с ОЖ позволил установить, что снижение НУ происходило в основном за счет пациентов с СО, что связано с большей потерей МТ после БО у них. Именно у данных пациентов до хирургической коррекции веса выявлялся более высокий уровень НУ. Полученные данные подтверждают значение избыточной массы тела как самостоятельного фактора в механизмах развития хронической болезни почек при ОЖ.

Постепенное восстановление архитектоники подоцитов на фоне коррекции массы тела приводит к снижению проницаемости гломерулярного фильтра для белка, что продемонстрировано результатами нашего исследования, в частности, в подгруппе пациентов со снижением нефринурии, где выявлено статистически значимое снижение уровня альбуминурии. Именно в этой подгруппе наблюдалось также статистически значимое снижение уровня креатинина и повышение СКФ на фоне снижения веса. Связь снижения экскреции нефрина с мочой после БО с улучшением почечной функции на фоне коррекции массы тела подтверждена данными корреляционного анализа, в частности, у пациентов с исходной СКФ < 90 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, при значительной и стабильной потере массы тела у пациентов с ОЖ посредством бариатрической хирургии стабилизируется функция почек путем снижения СКФ в условиях гиперфльтрации, которая впоследствии

приводит к развитию почечной недостаточности, либо предотвращением прогрессирования ХБП до стадии ТПН у пациентов с уже установленным снижением почечной функции, снижается альбуминурия/протеинурия. Неблагоприятные почечные последствия хирургического лечения ОЖ (ОПП, нефролитиаз, нефрокальциноз) тесно связаны с тщательным отбором кандидатов на проведение БО и могут быть потенциально предотвратимы при проведении необходимых профилактических мероприятий до операции, а также при строгом соблюдении пациентами приема витаминно-минеральных препаратов после шунтирующих вмешательств.

ВЫВОДЫ

1. У 45% пациентов с ОЖ, имеющих показания к хирургической коррекции веса, выявляется ХБП. Поражение почек тесно ассоциируется с тяжестью ОЖ, частотой и выраженностью метаболических нарушений и сопутствующих ОЖ коморбидных состояний. У большинства пациентов с ХБП и ОЖ наблюдается ИМТ >40 -50 кг/м² (85%), гиперлипидемия (94%), СД с длительностью течения более 5 лет (43%), тяжелая АГ (34%). Частота выявления высокой альбуминурии, протеинурии, как гиперфилтрации (СКФ >120 мл/мин), так и сниженной СКФ (<60 мл/мин) увеличивается по мере усугубления метаболических нарушений и сопутствующей патологии.

2. Исходно в сыворотке крови пациентов-кандидатов на бариатрические операции повышен уровень адипокина лептина, коррелирующий с тяжестью ОЖ (ИМТ, ОТ, ОБ) и клиническими проявлениями поражения почек – обратно с СКФ, прямо с альбуминурией. У пациентов с инсулинорезистентностью, большинство из которых имеют сверхожирение, наряду с лептином повышен сывороточный уровень резистина, наблюдается его обратная взаимосвязь с СКФ.

3. Одновременно с активацией продукции адипокинов у пациентов с ОЖ наблюдаются признаки повреждения подоцитов, характеризующиеся повышенной экскрецией с мочой белка нефрина. Повышенная нефринурия выявляется как в отсутствие традиционных признаков ХБП, так и у пациентов с установленной ХБП, коррелируя с выраженностью альбуминурии, протеинурии, показателем СКФ, а также сывороточным уровнем адипокинов.

4. Хирургическая коррекция веса с помощью бариатрических операций обеспечивает значимое (до 50 кг) и стойкое (в течение 5-7 лет) снижение массы тела, устраняет неблагоприятное воздействие на почки сопутствующих состояний: у большинства пациентов отмечается ремиссия СД (90 %), коррекция гиперлипидемии (70%), АГ (71,3%), устранение клинических проявлений апное сна (100%). Улучшение антропометрических и метаболических показателей

после бариатрических операций сопровождается снижением уровня повреждающих адипокинов в сыворотке крови и уровня нефрина в моче. После хирургической коррекции веса наблюдается улучшение почечной функции (уменьшение/устранение гиперфльтрации и повышение исходно сниженной СКФ) и снижение альбуминурии/протеинурии. Большие метаболические и нефропротективные эффекты продемонстрировала операция билиопанкреатического шунтирования.

5. Предикторами благоприятного прогноза течения ХБП (улучшения функции почек и снижение альбуминурии) у пациентов с морбидным ожирением после хирургической коррекции веса являются эффективное снижение массы тела, устранение на этом фоне нарушений углеводного обмена и уменьшение экскреции нефрина с мочой. Негативное влияние на почечный прогноз оказывает тяжесть ОЖ (исходный ИМТ >50 кг/м²), сохраняющиеся высокими после БО уровни лептина и холестерина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с морбидным ОЖ, не поддающимся традиционной консервативной терапии, рекомендуются БО не только с целью коррекции веса, но и для профилактики прогрессирования ХБП и улучшения течения сопутствующих ОЖ заболеваний. При сочетании морбидного ОЖ с тяжелыми обменными нарушениями операцией выбора должно быть БПШ, обладающее наибольшими метаболическими и нефропротективными эффектами.

2. В программы предоперационного обследования кандидатов на БО и их послеоперационного мониторинга наряду с определением СКФ и ПУ рекомендуется включить измерение АУ как признанного маркера диагностики и оценки прогрессирования ХБП, маркера сердечно-сосудистого риска.

3. Пациентам с ОЖ, готовящимся к БО, в качестве дополнительного метода обследования целесообразна оценка уровня нефрина в моче как более раннего, чем АУ, маркера поражения почек, а также в качестве предиктора прогноза после коррекции веса.

4. Пациентам, не достигшим целевых значений ИМТ после БО, или с достаточной потерей веса, но с сохраняющимися последствиями метаболических и гемодинамических нарушений, ассоциированных с ОЖ, может быть рекомендован прием современных средств нефропротекции (препаратов, блокирующих неблагоприятные эффекты активированной РААС, ингибиторов глюкозо-натриевых котранспортеров 2 типа, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида и т.д.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АУ - альбуминурия
БО – бариатрические операции
БПШ – билиопанкреатическое шунтирование
БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II
БХ – бариатрическая хирургия
ГШ – гастрощунтирование
ДИ – доверительный интервал
иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
КТ – конечная точка
ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ЛНП – липопротеиды низкой плотности
МГШ - минигастрощунтирование
МО – морбидное ожирение
МТ – масса тела
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
НУ – нефринурия
НУО – нарушение углеводного обмена
ОБ – окружность бедер
ОВЖ - объем внеклеточной жидкости
ОЖ – ожирение
ОПП – острое повреждение почек
ОТ – окружность талии
ОХ – общий холестерин
ППТ – площадь поверхности тела

ПРЖ – продольная резекция желудка

ПУ – протеинурия

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СО - сверхожирение

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз

ХБП – хроническая болезнь почек

ACR – albumin-to-creatinine ratio

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

EWL – Excess Weight Loss

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

SADI-S – Single Anastomosis Duodeno-Ileal bypass + Sleeve

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization: Obesity and overweight: офиц. сайт. - URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 09.06.2021).
2. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *The Lancet*. 2016. т. 387, р. 1377–96.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е., Бирюкова Е.В., Бондаренко И.З., Бордан Н.С., Дзгоева Ф.Х., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Романцова Т.И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм*. 2018. т. 15, № 1, pp. 53-70.
4. Шестакова М.В., Скляник И.А., Дедов И.И. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке? *Терапевтический архив*. 2017. т. 89, № 10, pp. 4-11.
5. Ковесди Ч.П., Фурс С, Зоккали К. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии. *Нефрология*. 2017. т. 21, № 2, pp. 10-19.
6. Кащенко В.А., Стрижелецкий В.В., Неймарк А.Е., Мицинская А.И., Мицинский М.А., Лодыгин А.В., Ахметов А.Д., Назаренко А.А. *Бариатрическая хирургия*. 2020. Санкт-Петербург.
7. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. *Нефрология. Клинические рекомендации*. 2016. Москва.
8. Kalantar-Zadeh K., Jafar T.H., Nitsch D., Neuen B.L., Perkovic V. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2021. т. 398, № 10302, p. 786–802.
9. Herrington W G, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, Hobbs R, Coresh J, Woodward M. Body mass index and risk of advanced chronic kidney disease: prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS one*. 2017. т. 12, № 3, p. e0173515.

10. Diaz M.N. Consequences of morbid obesity on the kidney. Where are we going? *Clinical Kidney Journal*. 2016. т. 9, № 6, pp. 782-787.

11. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. Поражение почек при ожирении: варианты течения, механизмы развития. *Терапия*. 2019. т. 6, № 32, pp. 87-93.

12. Preble W. Obesity: Observations on One Thousand Cases. *The Boston Medical and Surgical Journal*. 1923. т. 188, № 17, pp. 617-621.

13. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge L, Swenson RS. The Nephrotic Syndrome: A Complication of Massive Obesity. *Annals of Internal Medicine*. 1974. т. 81, № 4, p. 440.

14. Салухов В.В., Рудаков Ю.В., Шелухин В.А., Кан Е.А. Обусловленная ожирением болезнь почек: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения (обзор литературы). *Российский биомедицинский журнал*. 2018. т. 19, pp. 861-879, 2018.

15. Praga M, Morales E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease. *Nephron*. 2017. № 136, pp. 273-276.

16. Кутырина И.М. Гломерулопатия, ассоциированная с ожирением: механизмы развития, клиническое течение. *Терапевтический архив*. 2017. т. 89, № 6, pp. 97-101.

17. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney International*. 1983. т. 23, № 4, pp. 647-655.

18. D'Agati V.D., Chagnac A., de Zeeuw D.L. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016. № 12, pp. 453-71.

19. Tsuboi N, Okabayashi Y, Akira Shimizu A, Yokoo T. The Renal Pathology of Obesity. *Kidney international reports*. 2017. т. 2, № 2, pp. 251-260.

20. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н., Чеснокова С.А., Куценко Л.В., Лукерина Е.В. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология*. 2017. т. 21, № 3, pp. 25-38.

21. Praga M, Morales E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease. *Nephron*. 2017. т. 136, № 4, pp. 273-276.
22. Шишкова Ю.Н., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Казакова Л.М. Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018. т. 73, № 2, pp. 9-15.
23. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Ожирение - основа метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм*. 2021. т. 18, № 2, pp. 142-149.
24. Сушенцева Н.Н., Апалько С.В., Васильев Е.В., Гладышев Д.В., Врублевская С.Н., Салухов В.В., Сарана А.М., Щербак С.Г. Мультивалентное влияние бариатрического вмешательства на биохимический статус организма человека. *Ожирение и метаболизм*. 2019. т. 16, № 3, pp. 3-10.
25. Mao S, Fang L, Liu F, Jiang S, Wu L, Zhang J. Leptin and chronic kidney diseases. *Journal of receptor and signal transduction research*. 2018. т. 38, № 2, pp. 89-94.
26. Исламова М.С., Сабиров М.А., Даминова К.М. Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением. *Лечащий врач*. 2022. № 1, pp. 42-45.
27. Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001. т. 409, № 1, pp. 307-312.
28. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011. № 1, pp. 35-43.
29. Sebeci E., Cakan C., Gursu M., Uzun S., Karadag S., Koldas M, Calhan T, Helvacı S A, Ozturk S. The Main Determinants of Serum Resistin Level in Type 2 Diabetic Patients are Renal Function and Inflammation not Presence of Microvascular Complication, Obesity and Insulin Resistance. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019. т. 127, № 4, pp. 189-194.
30. Shklyayev SS, Melnichenko GA, Volevodz NN, Falaleeva NA, Ivanov SA, Kaprin AD, Mokrysheva NG. Adiponectin: a pleiotropic hormone with multifaceted roles. *Problems of Endocrinology*. 2021. т. 67, № 6, pp. 98-112.

31. Беляева О.Д., Бровин Д.Л., Беркович О.А., Каронова Т.Л., Корельская Н.А. Связь концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови с риском метаболического синдрома у женщин. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2021. т. 28, № 1, pp. 32-39.

32. Sweiss N, Sharma K. Adiponectin effects on the kidney. Best practice and research. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014. т. 28, № 1, pp. 71-79.

33. Стаценко М.Е., Дервянченко М.В. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у больных с артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Нефрология*. 2018. т. 22, № 5, pp. 51-57.

34. Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. *Endocrinology*. 2017. т. 158, № 7, pp. 2022-2034.

35. Song SH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Ma SK, Oh KH, Ahn C, Kim SW, Bae EH. High serum adiponectin as a biomarker of renal dysfunction: Results from the KNOW-CKD study. *Scientific reports*. 2020. т. 10, № 1, p. 5598.

36. Christou GA, Kiortsis DN. The role of adiponectin in renal physiology and development of albuminuria. *The Journal of endocrinology*. 2014. т. 221, № 2, pp. 49-61.

37. Wang Y, Ma XL, Lau WB. Cardiovascular adiponectin resistance: the critical role of adiponectin receptor modification. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2017. т. 28, № 7, pp. 519-530.

38. Beberashvili I, Cohen-Cesla T, Khatib A, Hamad AR, Azar A, Stav K, Efrati S. Comorbidity burden may explain adiponectin's paradox as a marker of increased mortality risk in hemodialysis patients. *Scientific reports*. 2021. т. 11, № 1, p. 9087.

39. Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, Fu X, Wang Z. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019. т. 11, № 4, p. 722.

40. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2018. т. 34, № 7, p. e3042.

41. Camici M, Galetta F, Abraham N, Carpi A. Obesity-related glomerulopathy and podocyte injury: A mini review. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2012. т. 1, № 4, pp. 1058-1069.

42. Бобкова И.Н., Щукина А.А., Шестакова М.В. Клиническое значение определения экскреции с мочой нефрина и подоцина у больных сахарным диабетом. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017. т. 26, № 5, pp. 31-36.

43. Kostovska I, Trajkovska KT, Topuzovska S, Cekovska S, Labudovic D, Kostovski O, Spasovski G. Nephriuria and podocytopathies. *Advances of clinical chemistry*. 2022. № 108, pp. 1-36.

44. Яркова Н.А. Нефрин - ранний маркер повреждения почек при сахарном диабете 2-го типа. *Медицинский альманах*. 2017. т. 47, № 2, pp. 101-103.

45. Бобкова И.Н., Щукина А.А., Шестакова М.В. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. *Нефрология*. 2017. т. 21, № 2, pp. 33-40.

46. Kostovska I, Toseska-Trajkovska K, Topuzovska S, Cekovska S, Spasovski G, Kostovski O, Labudovic D. Urinary nephrin is earlier, more sensitive and specific marker of diabetic nephropathy than microalbuminuria. *Journal of medical biochemistry*. 2020. т. 39, № 1, pp. 83-90.

47. Kondapi K, Kumar NL, Moorthy S, Silambanan S. A Study of Association of Urinary Nephrin with Albuminuria in Patients with Diabetic Nephropathy. *Indian journal of nephrology*. 2021. т. 31, № 2, pp. 142-148.

48. Hong YA, Min JW, Ha MA, Koh ES, Kim HD, Ban TH, Kim YS, Kim YK, Kim D, Shin SJ, Choi WJ, Chang YK, Kim SY, Park CW, Kim YO, Yang CW, Yoon HE. The Impact of Obesity on the Severity of Clinicopathologic Parameters in Patients with IgA Nephropathy. *Journal of clinical medicine*. 2020. т. 9, № 9, p. 2824.

49. Chen H.M., Shen W.W., Ge Y.C., Zhang Y.D., Xie H.L., Liu Z.H. The relationship between obesity and diabetic nephropathy in China. *BMC Nephrology*. 2013. № 14, p. 69.

50. Lu J, Liu X, Jiang S, Kan S, An Y, Zheng C, Li X, Liu Z, Xie G. Body Mass Index and Risk of Diabetic Nephropathy: A Mendelian Randomization Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022. т. 107, № 6, pp. 1599-1608.

51. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е. В. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении. *Терапевтический архив*. 2018. № 6, pp. 98-104.

52. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Диагностика и выбор метода лечения сахарного диабета 2 типа,» *Клиническая фармакология и терапия*. 2018. т. 27, № 2, pp. 3-9.

53. Бордан Н.С., Яшков Ю.И. Интервенционные методы лечения сахарного диабета 2-го типа и морбидного ожирения. *Поликлиника*. 2017. № 1, pp. 46-56.

54. Arterburn D.E., Olsen M.K., Smith V.A. Association between bariatric surgery and long-term survival. *Journal of the American Medical Association*. 2015 № 313, pp. 62-70.

55. Симаненков В.И., Тихонов С.В. Гастроэнтерологические аспекты бариатрической хирургии. *Фарматека*. 2016. т. 5, № 16, pp. 65-70.

56. Яшков Ю.И., Ершова Е.В. "Метаболическая" хирургия. Ожирение и метаболизм. 2011. т. 8, № 3, pp. 13-17.

57. Дворецкий Л.И., Ивлева О.А. Терапевтические аспекты бариатрической хирургии. *Русский медицинский журнал*. 2012. № 28, p. 1391.

58. Chang A.R., Grams M.E., Navaneethan S.D. Bariatric Surgery and Kidney-Related Outcomes. *Kidney International Reports*. 2017. № 2, pp. 261-70.

59. Яшков Ю.И. О хирургических методах лечения ожирения. 2016. Москва.

60. 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, pp. 28-36.

61. Яшков Ю. И, Никольский А.В., Бекузаров Д.К., Ершова Е.В., Огнева Н.А. Семилетний опыт применения операции билиопанкреатического отведения

в модификации Hess-Marceau в лечении морбидного ожирения и сахарного диабета 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2012. № 2, pp. 43-48, 2012.

62. Hollanda A, Lecube A, Rubio MA, Sánchez E, Vilarrasa N, Oliva JG, Fernández-Soto ML, Salas-Salvadó J, Ballesteros-Pomar MD, Ciudin A, Torres F, Vidal C, Morales MJ, Valdés S, Pellitero S, Miñambres I, Masmiquel L, Goday A, Suarez L, Flores L. New Metrics to Assess Type 2 Diabetes After Bariatric Surgery: The Time-Within-Remission Range. *Journal of clinical medicine*. 2020. т. 9, № 4, p. 1070.

63. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, Nowacki AS, Jimenez A, Corcelles R, Hanipah ZN, Puchai S, Bhatt DL, Kashyap SR, Burguera B, Lacy AM, Vidal J, Schauer PR. Individualized Metabolic Surgery Score: Procedure Selection Based on Diabetes Severity. *Annals of surgery*. 2017. т. 266, № 4, pp. 650-657.

64. Яшков Ю.И., Бордан Н.С., Малыгина А.И., Бекузаров Д.К. Сравнительная оценка пятилетних результатов билиопанкреатического шунтирования в модификациях SADI-S и Duodenal Switch (Hess-Marceau). *Московский хирургический журнал*. 2020. т. 71, № 1, pp. 111-119.

65. Fried M., Yumuk V., Oppert J.M., Scopinaro N., Torres A., Weiner R., Yashkov Y., Frühbeck G. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders – European Chapter (IFSO-EC) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obesity Surgery*. 2014. т. 24, № 1, pp. 42-55.

66. Корнюшин О.В., Сакеян И.С., Кравчук Е.Н., Василевский Д.И., Данилов И.Н., Неймарк А.Е. Прогнозирование ремиссии сахарного диабета 2 типа после выполнения бариатрической операции. *Сахарный диабет*. 2021. т. 24, № 6, pp. 565-570.

67. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2012.

68. Debreczeny MP, Dorshow RB. Transdermal optical renal function monitoring in humans: development, verification, and validation of a prototype device. *Journal of Biomedical Optics*. 2018. т. 23, № 5, pp. 1-9.

69. Beunders R, van Groenendael R, Leijte G, Cox M, Pickkers P. Proenkephalin Compared to Conventional Methods to Assess Kidney Function in Critically Ill Sepsis Patients. *Shock*. 2020. т. 54, № 3, pp. 308-314.

70. Kane SP. Creatinine Clearance Calculator. ClinCalc: <https://clinicalcalc.com/Kinetics/CrCl.aspx>. 2021.

71. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Румянцев А.Ш. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. *Нефрология*. 2017. т. 21, № 2, pp. 20-23.

72. Rohloff P, Miller AC, Barnoya J, Montano CM. Indexing Estimates of GFR to Body Surface Area in Low-Resource Settings With a High Burden of Malnutrition: Evidence From Guatemala. *Kidney International Reports*. 2022. т. 7, № 7, pp. 1707-1710.

73. Donker EM, Bet P, Nurmohamed A, Serné E, Burchell GL, Friedman AN, Bouquegneau A, Lemoine S, Ebert N, Cirillo M, van Agtmael MA, Bartelink IH. Estimation of glomerular filtration rate for drug dosing in patients with very high or low body mass index. *Clinical and Translational Science*. 2022. № 00, pp. 1-12.

74. Erstad BL, Nix DE. Assessment of Kidney Function in Patients With Extreme Obesity: A Narrative Review. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021. т. 55, № 1, pp. 80-88.

75. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Moranne O, Mariat C, Boffa J-J, Vrtovsniik F, Scheen A-J, Krzesinski J-M, Flamant M, Delanaye P. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. *British journal of clinical pharmacology*. 2016. № 81, pp. 349-361.

76. Guebre-Egziabher F, Brunelle C, Thomas J, Pelletier CC, Normand G, Juillard L, Dubourg L, Lemoine S. Estimated glomerular filtration rate bias in participants with severe obesity regardless of deindexation. *Obesity*. 2019. № 27, pp. 2011-2017.

77. Kittiskulnam P., Tiskajornsiri K., Katavetin P., Chaiwatanarat T., Eiam-Ong S., Praditpornsilpa K. The failure of glomerular filtration rate estimating equations among obese population. *PLoS One*. 2020. т. 15, № 11, p. e0242447.

78. Li J, Xu X, Luo J, Chen W, Yang M, Wang L, Zhu N, Yuan W, Gu L. Choosing an appropriate glomerular filtration rate estimating equation: role of body mass index. *BMC Nephrology*. 2021. т. 22, № 197, pp. 1-12.

79. Nacife C, Livino P, Fuhr L, Bezerra R, Teles F. Assessment of glomerular filtration rate by formulas in obese patients: What is the best choice? *Clinical Nephrology*. 2022. т. 98, № 2, pp. 92-100.

80. Kang YH, Jeong DW, Son SM. Prevalence of Reduced Kidney Function by Estimated Glomerular Filtration Rate Using an Equation Based on Creatinine and Cystatin C in Metabolic Syndrome and Its Components in Korean Adults. *Endocrinology and metabolism*. 2016. № 31, pp. 446-453.

81. Lemoine S, Panaye M, Pelletier C, Bon C, Juillard L, Dubourg L, Guebre-Egziabher F. Cystatin C-Creatinine Based Glomerular Filtration Rate Equation in Obese Chronic Kidney Disease Patients: Impact of Deindexation and Gender. *American journal of nephrology*. 2016. т. 44, № 1, pp. 63-70.

82. Батюшин М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. *Вестник урологии*. 2017. т. 5, № 1, pp. 42-51.

83. Brochner-Mortensen J., Rickers H., Balslev I. Renal function and body composition before and after intestinal bypass operation in obese patients. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1980. т. 40, № 8, pp. 695-702.

84. Favre G, Anty R, Canivet C, Clément G, Ben-Amor I, Tran A, Gugenheim J, Gual P, Esnault VLM, Iannelli A. Determinants associated with the correction of glomerular hyper-filtration one year after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017. т. 13, № 10, pp. 1760-1766.

85. Wee Z, Ganguly S, Tham KW, Lim CH, Tan JTH, Lee PC. Renal Outcomes 1 Year After Metabolic Bariatric Surgery in a Multi-ethnic Asian Cohort. *Obesity Surgery*. 2021. т. 31, № 12, pp. 5358-5366.

86. Abernathy OL, Okut H, Paull-Forney BG, Schwasinger-Schmidt TE. Bariatric Surgery Improves Renal Function in Patients With Obesity. *Cureus*. 2021. т. 13, № 8, p. e17458.

87. Grangeon-Chapon C, Laurain A, Esnault VLM, Cruzel C, Iannelli A, Favre GA. Extracellular fluid volume: A suitable indexation variable to assess impact of

bariatric surgery on glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. PLoS One. 2021. т. 16, № 8, p. e0256234.

88. Chang AR, Wood GC, Chu X, Surapaneni A, Grams ME. Association of Bariatric Surgery With Rates of Kidney Function Decline Using Multiple Filtration Markers. JAMA network open. 2020. т. 3, № 9, p. e2014670.

89. Chang A.R., Chen Y., Still C. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. Kidney International. 2016. № 90, pp. 164-71.

90. Iman T.H., Fischer H., Jing B. Estimated GFR before and after bariatric surgery in CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2016. т. 69, № 3, pp. 380-8.

91. Bolignano D., Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013. № 28, pp. 82-98.

92. Li K., Zou J., Ye Z., Di J., Han X., Zhang H. Effects of Bariatric Surgery on Renal Function in Obese Patients: A Systematic Review and Meta Analysis. PloS one. 2016. т. 11, № 10, pp. 1-18.

93. McIsaac M, Kaban G, Clay A, Berry W, Prasad B. Long-Term Impact of Bariatric Surgery on Renal Outcomes at a Community-Based Publicly Funded Bariatric Program: The Regina Bariatric Study. Canadian Journal of Kidney Health and Disease. 2019. т. 24, № 6, p. 2054358119884903.

94. Park S, Kim YJ, Choi CY, Cho NJ, Gil HW, Lee EY. Bariatric surgery can reduce albuminuria in patients with severe obesity and normal kidney function by reducing systemic inflammation. Obesity surgery. 2018. т. 28, № 3, pp. 831-837.

95. Ларина И.И., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Почечные исходы бариатрических операций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2018. т. 90, № 10, pp. 99-108.

96. Scheurlen KM, Probst P, Kopf S, Nawroth PP, Billeter AT, Müller-Stich BP. Metabolic surgery improves renal injury independent of weight loss: a meta-analysis. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2019. т. 15, № 6, pp. 1006-1020.

97. Young L, Nor Hanipah Z, Brethauer SA, Schauer PR, Aminian A. Long-term impact of bariatric surgery in diabetic nephropathy. *Surgical endoscopy*. 2019. т. 33, № 5, pp. 1654-1660.

98. Martin WP, Docherty NG, Le Roux CW. Impact of bariatric surgery on cardiovascular and renal complications of diabetes: a focus on clinical outcomes and putative mechanisms. *Expert review of endocrinology and metabolism*. 2018. т. 13, № 5, pp. 251-262.

99. Canney AL, Cohen RV, Elliott JA, M Aboud C, Martin WP, Docherty NG, le Roux CW. Improvements in diabetic albuminuria and podocyte differentiation following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes and vascular disease research*. 2020. т. 17, № 1, p. 1479164119879039.

100. Martin WP, le Roux CW, Docherty NG. Impact of Metabolic Surgery on Renal Injury in Pre-Clinical Models of Diabetic Kidney Disease. *Nephron*. 2021. т. 145, № 6, pp. 585-594.

101. Xiong Y, Zhu W, Xu Q, Ruze R, Yan Z, Li J, Hu S, Zhong M, Cheng Y, Zhang G. Sleeve Gastrectomy Attenuates Diabetic Nephropathy by Upregulating Nephritin Expressions in Diabetic Obese Rats. *Obesity surgery*. 2020. т. 30, № 8, pp. 2893-2904.

102. Alexander J.W., Goodman H.R., Gersin K. Gastric bypass in morbidly obese patients with chronic renal failure and kidney transplant. *Transplantation*. 2004. № 78, pp. 469-474.

103. Милосердов И.А., Садовников С.В., Ахматов А.И., Сайдулаев Д.А., Богданов В.С. Лапароскопическая резекция желудка как метод подготовки к трансплантации почки у пациентов с морбидным ожирением. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020. т. 22, № S, p. 97.

104. Kim Y, Jung AD, Dhar VK, Tadros JS, Schauer DP, Smith EP, Hanseman DJ, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Shah SA, Woodle ES, Diwan TS. Laparoscopic sleeve gastrectomy improves renal transplant candidacy and posttransplant outcomes in morbidly obese patients. *American journal of transplantation*. 2018. т. 18, № 2, pp. 410-416.

105. Sheetz KH, Woodside KJ, Shahinian VB, Dimick JB, Montgomery JR, Waits SA. Trends in Bariatric Surgery Procedures among Patients with ESKD in the United States. *Clinical journal of the american society of nephrology*. 2019. т. 14, № 8, pp. 1193-1199.

106. Veroux M, Mattone E, Cavallo M, Gioco R, Corona D, Volpicelli A, Veroux P. Obesity and bariatric surgery in kidney transplantation: A clinical review. *World journal of diabetes*. 2021. т. 12, № 9, pp. 1563-1575.

107. Lieske J.C., Mehta R.A., Milliner D.S. et al. Kidney stones are common after bariatric surgery. *Kidney International*. 2015. № 87, pp. 839-45.

108. Mishra T, Shapiro JB, Ramirez L, Kallies KJ, Kothari SN, Londergan TA. Nephrolithiasis after bariatric surgery: A comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *The american journal of surgery*. 2020. т. 219, № 6, pp. 952-957.

109. Monda SM, Vetter JM, Olsen MA, Keller MR, Eagon JC, Chevinsky MS, Markollari V, Venkatesh R, Desai AC. The Risks of Stone Diagnosis and Stone Removal Procedure After Different Bariatric Surgeries. *Journal of endourology*. 2021. т. 35, № 5, pp. 674-681.

110. Kamel TH, Maroz N. Medical Management of Advanced Oxalate Nephropathy Secondary to Gastric Bypass Surgery. *The american journal of the medical sciences*. 2021. т. 361, № 4, pp. 517-521.

111. Deurvorst SE, Alberga JJ, van Tellingen A, Flens MJ. Oxalate nephropathy due to malabsorption syndrome. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2018. № 23, p. 162:D2782.

112. Sørensen CG, Hvas CL, Thomsen IM, Jespersen B. Clin Kidney J. Reversibility of oxalate nephropathy in a kidney transplant recipient with prior gastric bypass surgery. *Clinical kidney journal*. 2021. т. 14, № 5, pp. 1478-1480.

113. Weingarten T.N., Gurrieri C., McCaffrey J.M. Acute kidney injury following bariatric surgery. *Obesity Surgery*. 2013. № 23, pp. 64-70.

114. Abdullah H.R., Tan T.P., Vaez M. Predictors of perioperative acute kidney injury in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery: a single-centre retrospective cohort study. *Obesity Surgery*. 2016. № 26, pp. 1493-9.

115. Usta S, Karabulut K. Rhabdomyolysis as a rare complication of bariatric surgery. *Turkish journal of surgery*. 2021. т. 37, № 4, pp. 400-402.

116. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л., Чумакова Г.А. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016. № 4, pp. 7-13.

117. Fried M., Yumuk V., Oppert J. M., Scopinaro N., Torres A., Weiner R., Yashkov Y., Frühbeck G. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2014. т. 24, № 1, pp. 42-55.

118. Евразийская ассоциация кардиологов, Национальное общество по лечению атеросклероза. Клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020. № 2, pp. 6-29.

119. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 2019.

120. Сажин А.В., Хусяинова А.И., Петухов В.А. Хирургическое лечение сахарного диабета: есть ли будущее? (Часть 3). *Эндоскопическая хирургия*. 2017. № 3, pp. 54-64.

121. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В., Боброва Л.А., Яшков Ю.И., Бордан Н.С., Бекузаров Д.К., Евдошенко В.В., Феденко В.В., Малыхина А.И., Струве А.В. Исследование сывороточного уровня резистина у больных морбидным ожирением. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019. т. 28, № 4, pp. 24-29.

122. 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. № 4, pp. 3-11.

123. Sachan A, Singh A, Shukla S, Aggarwal S, Mir I, Yadav R. Serum Adipocytokines Levels and Their Association with Insulin Sensitivity in Morbidly Obese Individuals Undergoing Bariatric Surgery. *Journal of obesity & metabolic syndromes*. 2020. т. 29, № 4, pp. 303-312.

124. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones RM, Zhu Q, Considine RV. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2033. т. 88, № 11, p. 5452–5455.

125. Bo S, Gambino R, Pagani A, Guidi S, Gentile L, Cassader M, Pagano GF. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *International journal of obesity*. 2005. т. 29, № 11, pp. 1315-20.

126. Zayani N, Hamdouni H, Boumaiza I, Achour O, Neffati F, Omezzine A, Najjar MF, Bouslama A. Resistin polymorphisms, plasma resistin levels and obesity in Tunisian volunteers. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018. т. 32, № 2, p. e22227.

127. Wijetunge S, Ratnayake RMCJ, Kotakadeniya HMSRB, Rosairo S, Albracht-Schulte K, Ramalingam L, Moustaid-Moussa N, Kalupahana NS. Association between serum and adipose tissue resistin with dysglycemia in South Asian women. *Nutrition & diabetes*. 2019. т. 9, № 1, p. 5.

128. Cebeci E, Cakan C, Gursu M, Uzun S, Karadag S, Koldas M, Calhan T, Helvacı SA, Ozturk S. The Main Determinants of Serum Resistin Level in Type 2 Diabetic Patients are Renal Function and Inflammation not Presence of Microvascular Complication, Obesity and Insulin Resistance. *Experimental and clinical endocrinology & Diabetes*. 2019. т. 127, № 4, pp. 189-194.

129. Волкова А.Р., Фишман М.Б., Семикова Г.В. Тиреотропный гормон, лептин и показатели инсулинорезистентности у пациентов с ожирением после бариатрических вмешательств. *Ожирение и метаболизм*. 2020. т. 17, № 2, pp. 26-31.

130. Шулькина С.Г., Смирнова Е.Н. Изменение уровня резистина и индекса свободного лептина при снижении массы тела у больных метаболическим синдромом. *Инновационные технологии в эндокринологии*. Москва, 2017.

131. Askarpour M, Alizadeh S, Hadi A, Symonds ME, Miraghajani M, Sheikhi A, Ghaedi E. Effect of Bariatric Surgery on the Circulating Level of Adiponectin, Chemerin, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Leptin, Resistin, and Visfatin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research*. 2020. т. 52, № 4, pp. 207-215.

132. Гуссаова С.С., Бобкова И.Н., Яшков Ю.И., Бордан Н.С., Ставровская Е.В., Бекузаров Д.К., Евдошенко В.В., Феденко В.В., Малыхина А.И., Струве А.В. Изменение метаболических показателей и скорости клубочковой фильтрации у больных морбидным ожирением после бариатрических операций. *Терапевтический архив*. 2020. т. 92, № 6, pp. 53-59.

133. Garcia MS, Calderoni DR, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA, Cazzo E. Renal function 1 year after bariatric surgery: influence of Roux-en-Y gastric bypass and identification of pre-operative predictor of improvement. *Obesity Surgery*. 2020. т. 30, № 3, pp. 860-866.

134. von Scholten BJ, Persson F, Svane MS, Hansen TW, Madsbad S, Rossing P. Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function. *BMC Nephrology*. 2017. т. 18, № 1, p. 52.

135. Seghieri M, Vitolo E, Giannini L, Santini E, Rossi C, Salvati A, Solini A. Determinants of glomerular filtration rate following bariatric surgery in individuals with severe, otherwise uncomplicated, obesity: an observational, prospective study. *Acta Diabetologica*. 2017. т. 54, № 6, pp. 593-598.

136. Ruiz-Tovar J, Giner L, Sarro-Sobrin F, Alsina M.E, Marco M.P., Craver L. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Prevents the Deterioration of Renal Function in Morbidly Obese Patients Over 40 Years. *Obesity Surgery*. 2015. т. 25, № 5, pp. 796-799.

137. Гуссаова С.С., Бобкова И.Н., Яшков Ю.И., Ставровская Е.В., Бордан Н.С., Бекузаров Д.К., Евдошенко В.В., Феденко В.В., Малыхина А.И. Влияние хирургической коррекции массы тела на альбуминурию и нефринурию у больных с морбидным ожирением. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022. т. 31, № 1, pp. 62-68.

138. Amor A., Jimenez A., Moize V., Ibarzabal A., Flores L., Lacy A.M., Weight loss independently predicts urinary albumin excretion normalization in morbidly obese type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Surgical Endoscopy*. 2013. № 27, pp. 2046-2051.

139. Saeed K, Ahmed L, Suman P, Gray S, Khan K, DePaz H, Persaud A, Fox BP, Alothman S, Saeed S. Saeed K, Ahmed L, Suman P et al. Bariatric surgery improves renal function: a large inner-city population outcome study. *Obesity surgery*. 2021. т. 31, № 1, pp. 260-266.

140. Carlsson LM, Romeo S, Jacobson P, Burza MA, Maglio C, Sjöholm K, Svensson PA, Haraldsson B, Peltonen M, Sjöström L. The incidence of albuminuria after bariatric surgery and usual care in swedish obese subjects (SOS): a prospective controlled intervention trial. *International journal of obesity*. 2015. т. 39, № 1, pp. 169-175.

141. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатияфокус на повреждения подоцитов. *Нефрология*. 2015. т. 19, № 2, pp. 33-44.

142. Chebotareva N, Bobkova I, Lysenko L, Moiseev S. Urinary markers of podocyte dysfunction in chronic glomerulonephritis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2021. № 1306, pp. 81-99.

143. Podgórski P, Konieczny A, Lis Ł, Witkiewicz W, Hruby Z. Glomerular podocytes in diabetic renal disease. *Advances in clinical and experimental medicine*. 2019. т. 28, № 12, pp. 1711-1715.

144. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *American journal of kidney diseases*. 2011. т. 58, № 4, pp. 637-646.

145. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Викулова О.К., Зураева З.Т., Михалева О.В. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2015. т. 87, № 10, pp. 62-66.