

На правах рукописи



Гуссаова Соня Сосланбековна

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

3.1.32. Нефрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Бобкова Ирина Николаевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Яшков Юрий Иванович

Официальные оппоненты:

Волгина Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии, профессор кафедры

Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт имени М.Ф. Владимирского» факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 14 марта 2023 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ожирение (ОЖ) - хроническое прогрессирующее заболевание обмена веществ, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани. По прогнозу Всемирной федерации по борьбе с ОЖ (World Obesity Federation), к 2030 году ОЖ будут страдать каждая пятая женщина и каждый седьмой мужчина в мире, что соответствует в целом более 1 миллиарду человек [World Obesity Atlas, 2022]. 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 [Василевский Д.И. и соавт. 2019]. Особую опасность представляют тяжелые формы заболевания, или так называемое морбидное (от лат. morbus — болезнь) ожирение (МО), которое диагностируют у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 40 кг/м² или ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных связанных с ОЖ осложнений, включая поражение почек [Клинические рекомендации МЗ РФ «Ожирение», 2020].

ОЖ оказывает непосредственное повреждающее действие на почки, вызывая развитие ассоциированной с ОЖ гломерулопатии, представляющей собой особую форму подоцитопатии — неиммунный фокальный сегментарный гломерулосклероз [D'Agati V.D. 2016, Tsuboi N. et al. 2017, Xu T. 2017]. В качестве ведущих патофизиологических механизмов поражения почек при ОЖ обсуждаются нарушения внутривисцеральной гемодинамики с формированием внутривисцеральной гипертензии и гиперфльтрации, обусловленные наличием относительной олигонефронии, активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), а также неблагоприятные эффекты продуцируемых жировой тканью адипокинов [Кутырина И.М. 2017, Chagnac A. et al 2019, Yang S. et al 2020]. Повреждение почек при ОЖ связывают также с коморбидными состояниями, такими общепризнанными факторами риска хронической болезни почек (ХБП), как инсулинорезистентность (ИР), метаболический синдром, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), при этом сопутствующие ОЖ СД 2 типа и АГ являются наиболее распространенными причинами терминальной почечной недостаточности (ТПН) в общей популяции [Ковесди Ч.П. 2017, Dias MN et al. 2016]. В свою очередь, МО оказывает существенное влияние на почечные исходы, значительно ускоряя темпы прогрессирования ХБП любой этиологии [Hong YA et al. 2013].

Высокая коморбидность, смертность, прежде всего от сердечно-сосудистых катастроф, снижение качества жизни, большие экономические затраты на лечение делают ОЖ одной из

важнейших проблем здравоохранения, что диктует необходимость разработки новых стратегий лечения и профилактики [Клинические рекомендации МЗ РФ «Ожирение», 2020]. Эффективность консервативного лечения при МО составляет всего 5-10%, поскольку большинству из пациентов не удается удержать достигнутый результат. В таких ситуациях значимое и стабильное снижение веса возможно только при помощи хирургических методов лечения. Бариатрические операции (БО) – хирургические вмешательства, выполняемые на органах желудочно-кишечного тракта с целью снижения массы тела (МТ) и воздействия на течение связанных с ОЖ заболеваний [Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых, 2018]. 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 гиперфилтрации и липотоксического действия адипокинов, что клинически проявляется снижением альбуминурии (АУ) / протеинурии (ПУ), нормализацией или стабилизацией функции почек.

Степень разработанности темы исследования

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 [Hollanda A et al. 2020, Aminian A et al. 2017, Ершова Е.В., Яшков Ю.И.. 2013]. 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 [Alexander JW et al. 2004, Kim Y et al. 2018, Sheetz KH et al. 2019, Милосердов И.А. 2020]. Результаты главным образом экспериментальных работ дают основания полагать, что улучшение ближайших почечных исходов, проявляющееся снижением АУ/ПУ, нормализацией или стабилизацией функции почек, достигается за счет устранения нарушений внутрипочечной гемодинамики и липотоксического действия адипокинов [Canney AL et al. 2020, Martin WP et al. 2020, Xiong Y et al. 2020]. 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 гиперфильтрации, ИР, повышенного уровня повреждающих адипокинов, подоцитарной дисфункции.

Впервые в клинических условиях продемонстрировано раннее 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 БО, 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 гиперфилтрации, снижением секреции жировой тканью лептина, уменьшением выраженности подоцитарной дисфункции, ослаблением влияния коморбидных состояний.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов и выводов исследования подтверждается применением комплексных методов исследования, репрезентативностью выборки (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), на конференции нефрологов Северо-Кавказского федерального округа «Актуальные вопросы нефрологии» (Владикавказ, 2018), на объединенном IX съезде Научного Общества Нефрологов России и Национальной Ассоциации Нефрологов (Москва, 2019).

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.

Публикации по теме исследования

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 240 пациентов (71 мужчина, 169 женщин) с ОЖ различных степеней (ОЖ I - 10, ОЖ II - 42, ОЖ III - 115, сверхожирение (СО) с ИМТ >50 кг/м² – 73 человека), которым по причине безуспешности консервативных методов лечения ОЖ и наличия сопутствующих ОЖ заболеваний, проведены БО. До оперативного лечения 230 (95,8%) пациентов имели МО, у остальных 10 (4,2%) пациентов с МО в анамнезе на момент операции выявлялось ОЖ I степени, а также СД и АГ тяжелого течения.

До БО нарушения углеводного обмена (НУО) наблюдались у 168 (70%) пациентов, включая 92 (38,3%) пациентов с СД 2 типа и 76 (31,7%) пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Почти все пациенты с ОЖ (90%) имели ИР и нарушения липидного обмена, 73% страдали АГ. У четверти (25%) пациентов выявлялся синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

У всех пациентов были 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.

Для оценки наличия и тяжести поражения почек рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕР_{креат}, (СКФ >120 мл/мин/1,73 м² – расценивалась нами как абсолютная гиперфльтрация, показатель СКФ <60 мл/мин/1,73 м² – как достоверный признак сниженной функции почек). Стадии ХБП и градацию АУ определяли в соответствии с международными (KDIGO, 2021) и отечественными (Клинические рекомендации МЗ РФ по ХБП, 2021) рекомендациями. Содержание альбумина в порции утренней мочи до и после БО определяли иммунотурбодиметрическим методом. Рассчитывали отношение концентрации альбумина к креатинину мочи (ACR, мг/ммоль). За норму принимали значения ACR менее 1 мг/ммоль (оптимальная АУ - А0), выделяли незначительно повышенную АУ - А1 (1-2,9 мг/ммоль), высокую АУ - А2 (3-29,9 мг/ммоль), очень высокую АУ - А3 (≥ 30 мг/ммоль).

Специальные методы включали определение уровней лептина, резистина в сыворотке крови и уровень нефрина в моче иммуноферментным методом.

Пациентам выполнялись следующие виды вмешательств: установка внутрижелудочного баллона - 1 (0,4%), регулируемое бандажирование желудка – 6 (2,5%), продольная резекция желудка (ПРЖ) – 44 (18,3%), минигастрошунтирование (МГШ) – 46 (19,2%), билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) – 143 (59,6%).

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 межквартильных 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.

Результаты исследования

Клинические проявления ХБП у пациентов с ОЖ до бариатрических операций и их взаимосвязь с выраженностью метаболических нарушений

ХБП диагностирована у 107 из 240 (44,6%) пациентов с ОЖ. Из 107 пациентов с ОЖ ХБП-С1 выявлена у 66 (61,7%), ХБП-С2 – у 31 (28,9%) и ХБП-С3 – у 10 (9,3%) (в том числе, ХБП-С3А – у 8 и ХБП-С3Б – у 2 пациентов). У 18 из 66 пациентов с ХБП-С1 показатели СКФ соответствовали абсолютной гиперfiltrации ($СКФ \geq 120$ 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 (100 [99; 138] мг/л).

Группа пациентов с ОЖ и ХБП (n=107) статистически значимо отличалась от группы ОЖ без ХБП (n=133) по антропометрическим показателям с преобладанием тяжелых степеней ОЖ (ОЖ III+CO), более высокой частотой случаев СД, дислипидемии, АГ высокой степени (Таблица 1).

Таблица 1 - 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
ОЖ III+CO, 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 степени, n (%)	20/95 (21,1)	24/78 (30,8)	0,04
Антигипертензивная терапия, n (%)	77/133 (57,9)	68/107 (63,6)	0,08
≥3 антигипертензивных 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
НbA1c, %	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

В общей группе обследованных пациентов частота ХБП была выше при тяжелых степенях ОЖ: 50,7% (37/73) при CO против 30,7% (16/52) при ОЖ I-II (p<0,05) и 46,9% (54/115) при ОЖ III (p<0,05). По мере нарастания степени ОЖ статистически значимо (p=0,004) увеличивалась распространенность случаев АУ повышенного и высокого уровня. Так, среди пациентов с АУ-А1 только 18,3% имели ОЖ I-II, тогда как у 81,7% выявлялось ОЖ

III и CO. Среди пациентов с АУ-А2 больные ОЖ I-II степеней составили лишь 3,7%, а тяжелые формы ОЖ выявлялись у 96,3% пациентов. Очень высокая АУ - А3 отмечалась только при ОЖ III и CO и не встречалась среди пациентов с ОЖ I-II.

В группе пациентов с ОЖ и ХБП при проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые взаимосвязи уровня креатинина с МТ (Рисунок 1), 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/ОБ (Рисунок 2), что подтверждает влияние тяжести абдоминального ОЖ на выраженность проявлений поражения почек.

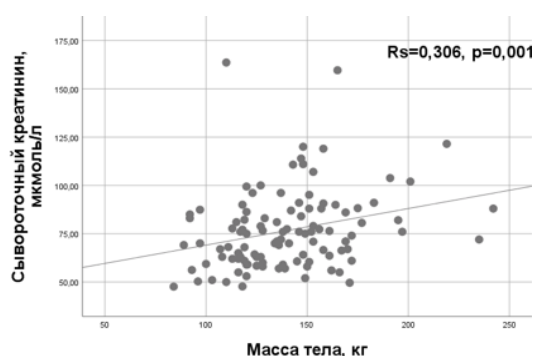


Рисунок 1 - Взаимосвязь между исходными уровнями МТ и сывороточного креатинина у пациентов с ОЖ

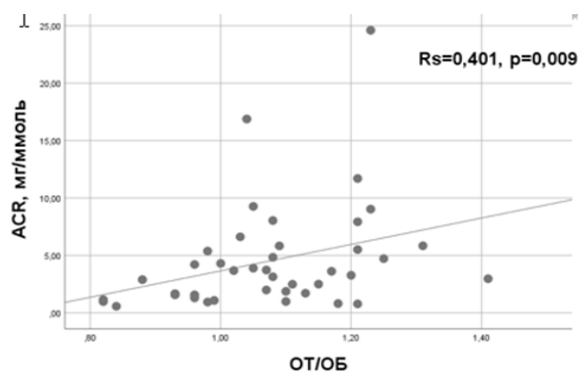


Рисунок 2 - Взаимосвязь между исходными уровнями ОТ/ОБ и АСР у пациентов с ОЖ

При проведении корреляционного анализа также были выявлены взаимосвязи между маркерами повреждения почек 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 ($R_s=0,667$, $p=0,007$) - в подгруппе ОЖ I-II; между уровнем ПУ и МТ ($R_s=0,622$, $p=0,008$), ПУ и ИМТ ($R_s=0,444$, $p=0,007$), АСР и С-пептидом ($R_s=0,883$, $p=0,002$) - в подгруппе CO.

Исследование сывороточных уровней адипокинов

Исходно в общей группе и в подгруппах больных с разной степенью ОЖ до коррекции веса были выявлены повышенные, по сравнению со здоровыми, концентрации в крови адипокина лептина, уровень которого значимо возрастал по мере роста тяжести ОЖ, достигая максимальных значений у больных с СО (Таблица 2). Разнообразным эффектам этого цитокина придают большое значение в механизмах повреждения жировой тканью разных органов, в т.ч почек. В пользу этого могут свидетельствовать установленные нами корреляции между сывороточной концентрацией лептина и маркерами повреждения почек - прямая с АСР ($R_s=0,335$, $p=0,02$) и обратная с уровнем СКФ ($R_s=-0,375$, $p=0,008$) (Рисунок 3).

Таблица 2 - 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 ОЖ II и ОЖ III; p** - между подгруппами ОЖ III и СО; p*** - между подгруппами ОЖ II и СО

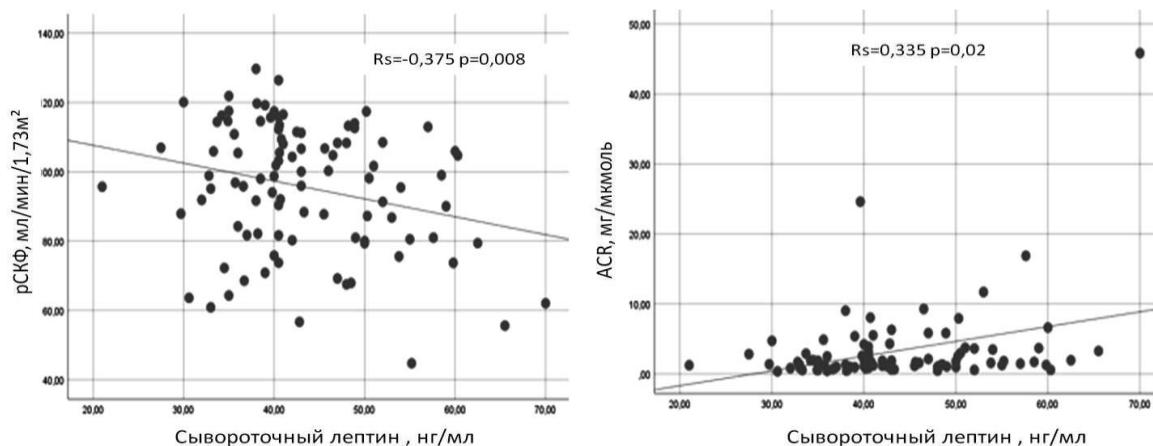


Рисунок 3 - Взаимосвязи между сывороточной концентрацией лептина, СКФ и АСР у пациентов с ОЖ

В то же время сывороточные концентрации другого адипокина - резистина, обладающего гормоноподобным действием, не различались у пациентов с разной степенью ОЖ (Рисунок 4А). Уровень резистина был также одинаково высоким у больных ОЖ с ХБП и без ХБП (Рисунок 4Б). И только у пациентов с ИР, большинство из которых имели СО, сывороточный резистин был статистически значимо выше, чем у пациентов без ИР (7,14 [4,41;

10,8] против 3,78 [2,94;] нг/мл, $p=0,04$) (Рисунок 4В), прямо коррелировал с ИМТ ($R_s=0,605$, $p=0,002$) и обратно - с СКФ ($R_s=-0,392$, $p=0,06$), отражая патогенетическое значение адипокинов в поддержании инсулинорезистентности у пациентов с ОЖ и их возможную роль в развитии ХБП.

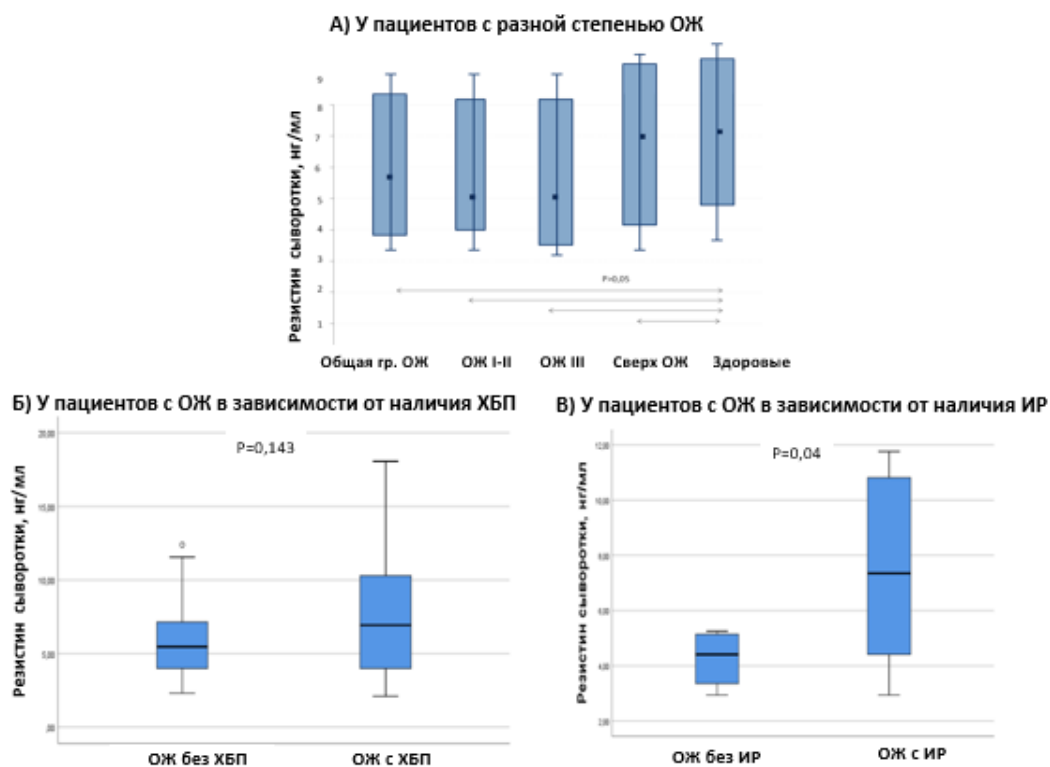


Рисунок 4 - Сывороточный уровень резистина в разных группах пациентов с ОЖ

Исследование уровня экскреции с мочой нефрина

Помимо высокой продукции адипокинов у пациентов с ОЖ нами выявлена повышенная экскреция с мочой маркера повреждения подоцитов – нефрина (Таблица 3), причем высокая нефринурия (НУ) обнаружена как у пациентов с установленной ХБП, так и в отсутствие традиционных маркеров ХБП, в том числе у пациентов с оптимальным уровнем альбуминурии, что отражает раннее вовлечение подоцитов в ассоциированные с ОЖ механизмы поражения почек. Мы наблюдали статистически значимое увеличение уровня нефрина в моче по мере усугубления выраженности нарушений в фильтрационном барьере с развитием повышенной АУ и ПУ (Таблица 3).

На патофизиологическую общность ожирения, липотоксичности жировой ткани, повреждения подоцитов и развития ХБП указывают и установленные нами корреляции нефринурии с ИМТ ($R_s=0,744$, $p<0,001$), уровнем лептина ($R_s=0,739$, $p<0,001$) и маркерами повреждения почек – альбуминурией ($R_s=0,193$, $p=0,198$, $R\ Square=0,116$ $p=0,02$) и СКФ ($R_s=-0,346$, $p=0,018$).

Таблица 3 - Уровни экскреции нефрина с мочой в разных подгруппах пациентов с ОЖ

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]	
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]	
Пациенты с ОЖ без ХБП, n=56	14,12 [9,06; 15,08]	0,076
Пациенты с ОЖ и ХБП, n=36	14,91 [11,72; 16,93]	
Пациенты с разной степенью АУ		0,05
А0, n=20	11,22 [8,99;14,94]	
А1, n=44	14,86 [10,82;16,01]	
А2, n=22	14,71 [12;16,75]	
А3, n=6	15,53 [13,91;19,8]	

Обследование пациентов после бариатрических операций

В общей группе больных с ОЖ (n=240) в среднем через 43,5 месяца (3,6 года) после БО, наблюдалась положительная динамика антропометрических показателей: снижение МТ (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, $p < 0,001$). 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 5).

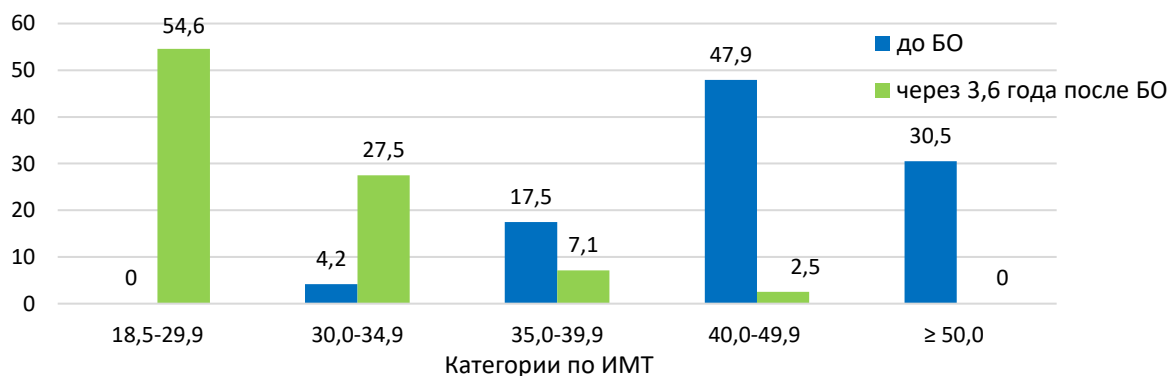


Рисунок 5 - Частота выявления разных категорий ИМТ до и через 3,6 года после БО

Согласно принятой в бариатрической хирургии шкале R.Reinhold, 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 (84,9 [64; 103,4]%) и ОЖ III (82,9 [70,9; 94,4]%), что, вероятно, связано с относительно меньшим исходным избытком МТ 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.

Одновременно с потерей МТ в среднем через 3,6 года после хирургического лечения отмечалось статистически значимое улучшение всех метаболических показателей (Таблица 4). 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 большинства пациентов улучшилось течение АГ. 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. Все пациенты, страдавшие до операции тяжелым ОЖ и СОАС, отметили отсутствие признаков сонного апноэ на фоне значительного снижения веса.

Таблица 4 - Динамика лабораторных показателей после БО

Показатели	Исходно	После БО	P
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,5; 7,3]	4,9 [4,6; 5,2]	<0,001
HbA1c, %	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

На фоне успешной хирургической коррекции веса и уменьшения влияния коморбидных состояний отмечено улучшение функционального состояния почек. Так, в подгруппе из 18 пациентов, где мы ранее выявляли значительно повышенную СКФ (максимальная СКФ - 192 мл/мин), через 2 года после БО, отмечена тенденция достоверному

уменьшению степени выраженности гиперфльтрации, и наоборот, у пациентов с исходной сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) отмечено статистически значимое повышение уровня СКФ до 90 мл/мин/1,73 м² (Рисунок 6).

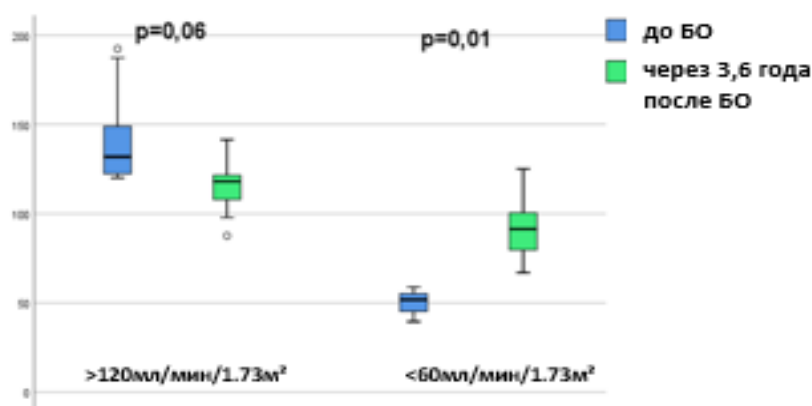


Рисунок 6 - Динамика СКФ у пациентов с ОЖ и ХБП после БО в зависимости от исходного уровня СКФ

В среднем через 3,5 года после БО в 2,6 раза увеличилась доля пациентов с оптимальным уровнем АУ - с 20,6% до 53,6%, главным образом за счет уменьшения (в 3,5 раза) числа больных с АУ-А2 (Рисунок 7).

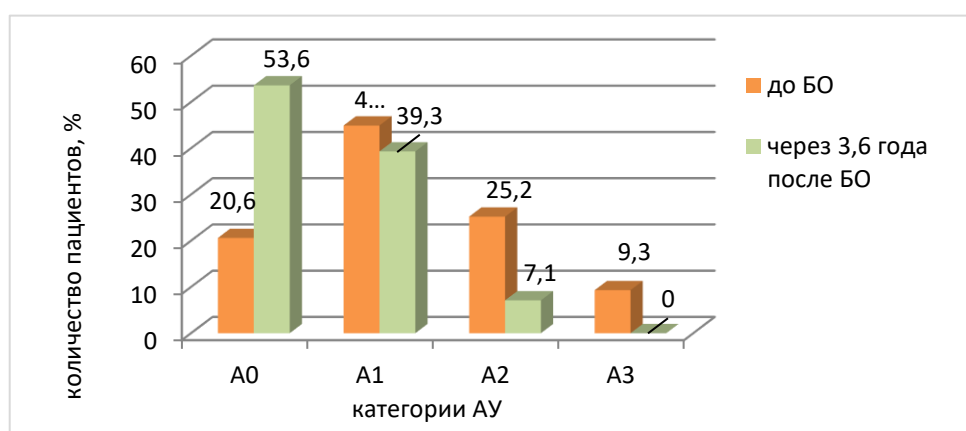


Рисунок 7 - Частота выявления разных категорий АУ у пациентов с ОЖ и ХБП до и после БО

В группе обследованных нами больных ОЖ 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 8), а число пациентов, которые до оперативного вмешательства имели ХБП-С2 и ХБП-С3, 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 ПУ (до 0,15 г/л).

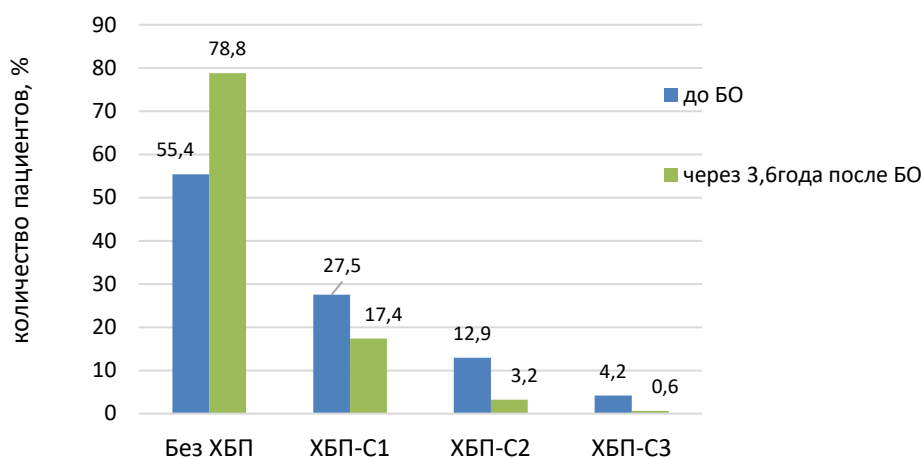


Рисунок 8 - Частота выявления разных стадий ХБП у пациентов с ОЖ до и после БО

В пользу улучшения клинических проявлений ХБП на фоне эффективной коррекции веса свидетельствуют и полученные нами статистически значимые взаимосвязи послеоперационного уровня СКФ с ИМТ после БО ($R_s=-0,236$, $p=0,04$) и потерей массы тела ($R_s=0,274$, $p=0,01$). На конечный уровень АУ также влияли послеоперационные параметры (ОТ $R_s=0,386$, $p=0,02$, уровни снижения ОХ - $R_s=-0,366$, $p=0,001$ и ТГ - $R_s=-0,249$, $p=0,04$).

Одновременно с уменьшением массы жировой ткани мы наблюдали снижение уровня сывороточного лептина, который достиг статистической значимости у больных с наиболее тяжелой формой ОЖ – СО (Таблица 5).

Таблица 5 - Динамика сывороточных уровней лептина после БО в разных подгруппах пациентов с ОЖ

Пациенты	Лептин до БО, нг/мл	Лептин после БО, 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 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 мочевого 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 6). Вероятно, это связано с большей потерей МТ после БО у них. 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 ($p<0,001$).

Таблица 6 - Сравнение динамики нефринурии после БО в разных подгруппах

Подгруппы	НУ до БО, нг/мл	НУ после БО, нг/мл	р
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: $R_S=0,523$, $p=0,002$.

Мы проанализировали до- и послеоперационные параметры в двух подгруппах пациентов с ОЖ – с отрицательной и положительной динамикой нефрина. Положительной динамикой после БО мы считали снижение уровня нефрина в моче, а отрицательной - отсутствие изменений или увеличение показателя его экскреции с мочой.

До БО только в подгруппе пациентов с отрицательной динамикой по НУ 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 НУ, 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 НУО. 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 НУ (39,5 [49; 31] против 56 [64; 42] кг, $p=0,007$). Именно в этой подгруппе выявлено статистически значимое снижение уровня АУ (1,82 [1,25; 4,72] мг/ммоль исходно, 1,58 [1,25; 1,95] мг/ммоль после БО, $p=0,04$), а также улучшение почечной функции на фоне снижения веса после БО (Δ СКФ 6,03 [-2,6; 23,7], $p=0,024$).

У пациентов с исходной p СКФ <90 мл/мин/1,73 м²) изменение уровня НУ (медиана 0,62 [-5,95; 1,49] нг/мл) обратно коррелировало 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 выявили прямую достоверную взаимосвязь между исходной НУ с послеоперационной АУ ($R_S=0,417$, $p=0,003$). При сравнении изменения НУ у пациентов с разными категориями АУ отмечено, что снижение уровня нефрина в моче происходило

главным образом за счет пациентов с АУ-А1, среди которых, как и в общей группе, преобладали пациенты с тяжелыми формами ОЖ, что подтверждает влияние большей потери массы тела на выраженность повреждения подоцитов.

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 7).

Таблица 7 – 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

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 8. В выбранных прогностических моделях факторами неблагоприятного прогноза для почечной функции выступили высокий уровень лептина после БО, и для АУ - тяжесть ОЖ, т.е. максимальный вес в анамнезе, и сохраняющийся высоким уровень холестерина после БО.

Таблица 8 - 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

Оценка безопасности бариатрических операций

Летальных исходов среди всех пациентов в раннем послеоперационном периоде (в первые 30 суток) нами не отмечено. По данным литературы этот показатель составляет 0,28-0,6%, что сопоставимо с лапароскопической холецистэктомией. 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. 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 1 пациентки. У 2 пациенток отмечено подтекание из степлерной линии 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 онкологического заболевания (опухоли Клацкина, хилирная холангиокарцинома).

Развитие *de novo* и ухудшение течения предрасполагающей мочекаменной болезни (МКБ) отмечено у 27 (11,3%) пациентов, перенесших БПШ. Появление и ухудшение течения МКБ в большинстве случаев происходило на фоне нерегулярного приема пациентами витаминно-минеральных препаратов.

Для предупреждения нежелательных явлений, обусловленных гипобсорбцией, 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. Тем не менее, в обследованной группе больных отмечалась высокая частота развития метаболических осложнений, в частности, со стороны фосфорно-кальциевого обмена: гипокальциемия, дефицит витамина D, повышенный уровень паратгормона, что расценивалось как вторичный гиперпаратиреоз (Таблица 9).

Таблица 9 - Нежелательные эффекты после БО у пациентов с ОЖ.

Нежелательные эффекты БО	n (%)
Острое почечное повреждение	7 (2,9)
Мочекаменная болезнь (<i>de novo</i> +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)

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 отмечается ИМТ >40 - 50 кг/м² (85%), гиперлипидемия (94%), СД с длительностью течения более 5 лет (43%), тяжелая АГ (34%). Частота выявления высокой АУ, ПУ, 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 БО повышен уровень адипокина лептина, коррелирующий с тяжестью ОЖ (ИМТ, ОТ, ОБ) и клиническими проявлениями поражения почек – обратно с СКФ, прямо с АУ. У пациентов с инсулинорезистентностью, большинство из которых имеют СО, 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 НУ выявляется как в отсутствие традиционных признаков ХБП, так и у пациентов с установленной ХБП, коррелируя с выраженностью АУ, ПУ, показателем СКФ, а также сывороточным уровнем адипокинов.

4. Хирургическая коррекция веса с помощью БО обеспечивает значимое (до 50 кг) и стойкое (в течение 5-7 лет) снижение МТ, 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 БО сопровождается снижением уровня повреждающих адипокинов в сыворотке крови и уровня нефрина в моче. После хирургической коррекции веса наблюдается улучшение почечной функции (уменьшение/устранение гиперфилтрации и повышение исходно сниженной СКФ) и снижение АУ/ПУ. Большие метаболические и нефропротективные эффекты продемонстрировала операция билиопанкреатического шунтирования.

5. Предикторами благоприятного прогноза течения ХБП (улучшения функции почек и снижение АУ) у пациентов с морбидным ожирением после хирургической коррекции веса являются эффективное снижение МТ, 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 исследованием общего анализа мочи 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В., Струве А.В. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении // **Терапевтический архив**. 2018. Т. 90, № 6. С. 98-104. DOI: 10.26442/terarkh201890698-104. [Scopus]

2. Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В. Поражение почек при ожирении: варианты течения, механизмы развития // **Терапия**. 2019. Т. 6. С. 87-93. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.6.87-93>.

3. 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 пациентов с морбидным ожирением // **Клиническая фармакология и терапия**. 2019. Т. 28, №4. С. 24-29. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-24-29.

4. 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. С. 53–59. DOI: 10.26442/00403660.2020.06.000674. [Scopus]

5. **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. С. 62-68. DOI 10.32756/0869-5490-2022-1-62-68.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония	ОХ – общий холестерин
АД – артериальное давление	ПРЖ – продольная резекция желудка
АУ - альбуминурия	ПУ – протеинурия
БО – бариатрические операции	РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая
БПШ – билиопанкреатическое шунтирование система	
ИМТ – индекс массы тела	СД – сахарный диабет
ИР – инсулинорезистентность	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
КТ – конечная точка	СО – сверхожирение
ЛВП – липопротеиды высокой плотности	СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ЛНП – липопротеиды низкой плотности	ТГ - триглицериды
МГШ – минигастрошунтирование	ТПН – терминальная почечная недостаточность
МКБ – мочекаменная болезнь	ХБП – хроническая болезнь почек
МО – морбидное ожирение	ACR – albumin-to-creatinine ratio
МТ – масса тела	CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology
НУ – нефринурия	Collaboration
НУО – нарушение углеводного обмена	EWL – Excess Weight Loss
ОЖ – ожирение	НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment-
ОТ – окружность талии	Insulin Resistance