

УДК 616-056.2-002-089

ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ МОРБИДНОМ ОЖИРЕНИИ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**Хашимов Ш.Х., Хайбуллина З.Р., Махмудов У.М., Косникова И.В., Садыков Н.С., Кабулов Т.М., Абдуллаева С.Д., Ким В.Х.***АО «Республиканский специализированный центр хирургии им. ак. В. Вахидова» МЗ Республики Узбекистан, Ташкент, e-mail: zrkhaybullina1@gmail.com*

Проведен анализ уровня факторов воспаления: интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), С-реактивного белка (СРБ), а также некоторых маркеров кардиометаболического риска: уровня малонового диальдегида, фактора роста эндотелия, липидного профиля плазмы крови у больных морбидным ожирением в динамике после бариатрической хирургии – лапароскопической продольной (вертикальной, рукавной) резекции желудка (ЛПРЖ). Установлено, что ЛПРЖ не сопровождается активацией системного воспаления в ранние сроки после операции и приводит к снижению исходно повышенного уровня провоспалительных факторов в крови через 3 месяца после вмешательства. Результаты свидетельствуют о положительном эффекте ЛПРЖ на ликвидацию воспаления и метаболических расстройств у женщин с морбидным ожирением. ЛПРЖ является эффективной в отношении снижения количества висцерального жира за счет снижения индекса массы тела и окружности талии через 3 месяца после вмешательства на 25 % и 14 % от исходных данных. ЛПРЖ снижает кардиометаболический риск за счет нормализации липидного профиля и показателей окислительного стресса в крови, способствует оптимизации паракринной и эндокринной функции жировой ткани за счет снижения воспаления в ней.

Ключевые слова: Лапароскопия, воспаление, бариатрическая хирургия, сверхожирение**THE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY – EFFICIENCY OF THE SURGICAL TREATMENT****Khashimov S.K., Khaybullina Z.R., Makhmudov U.M., Kosnikova I.V., Sadikov N.S., Kabulov T.M., Abdullaeva S.D., Kim V.K.***Republican Specialized Center of Surgery, named after academician V.Vakhidov Ministry of Health Republic of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: zrkhaybullina1@gmail.com*

The purpose of the research was studying the proinflammatory factors in patients with morbid obesity after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG). There was studied interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), C-reactive protein (CRP) and some markers of cardiometabolic risk such as reactive oxygen species and vasculo-endothelial growth factor (VEGF), as well as lipidomic profile in blood serum of the patients. It was established that LSG does not be accompanied by activation of the system inflammation both at early periods and at 3 month after the operation. LSG provides reduction of proinflammatory factors in blood after 3 months in postoperative period. LSG have positive effect on liquidation of the inflammation and metabolic disorders in patients with morbid obesity. LSG causes body mass index and waist circumference decreasing on 25 % and 14 % after 3 month post operation versus data before treatment, that approve visceral fat reduction. LSG reduces cardiometabolic risk by normalizations of lipidomic profile and optimizing the visceral fat tissue metabolism by reduction of inflammation and oxidative stress.

Keywords: morbid obesity, bariatric surgery, inflammation, laparoscopy

Ожирение – важнейшая составляющая метаболического синдрома, независимый фактор риска для ряда социально значимых заболеваний – артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа, а также фактор риска преждевременной смерти [1]. При этом точно не установлено, что именно при ожирении обуславливает коморбидность и увеличивает кардиометаболический риск – высокое содержание висцерального жира, дисфункция адипоцитов, повышенный уровень триглицеридов и свободных жирных кислот, нарушение секреции адипоцитокинов, низкоинтенсивное воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция или другие факторы. При отложении

триглицеридов в адипоцитах усиливается инфильтрация жировой ткани макрофагами, а активированные макрофаги, равно как и адипоциты являются продуцентами провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), запуская и поддерживая низкоинтенсивное воспаление [4]. В качестве инициаторов воспаления в жировой ткани (ЖТ) могут также выступать гипертрофия адипоцитов и их локальная гипоксия, индуцирующая гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК); нарушения сигналинга адипоцитов; некоторые вирусы и микроорганизмы, в числе которых цитомегаловирус (ЦМВ), хеликобактер (*H.pilory* – ХБП), хламидофилия пневмонии

(*S. Pneumoniae* – ХП) [3]. Активация воспаления в ЖТ опосредована рецепторами врожденного иммунитета Toll-like receptors (ТЛР), активация которых происходит как под действием липополисахарида бактерий, так и свободных жирных кислот, продуктов деградации липидов [3]. Активация ТЛР4 стимулирует внутриклеточные киназы, что в итоге обеспечивает транслокацию нуклеарного фактора NF-κB в ядро клетки с последующей стимуляцией транскрипции многих провоспалительных генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных биомолекул, включая цитокины, хемокины, адипокины, ИЛ-6, ФНО-альфа, резистин [8]. Воспаление при ожирении обуславливает проатерогенный эффект.

Из всех способов лечения ожирения наиболее эффективной является бариатрическая хирургия, т.к. снижение веса позволяет контролировать коморбидные состояния при ожирении [5]. В связи с этим представляет интерес изучение провоспалительных и проатерогенных факторов, увеличивающих кардиометаболический риск у лиц с ожирением, а также изменения этих показателей при интенсивном снижении веса в результате лапароскопического бариатрического хирургического вмешательства.

Целью настоящего исследования было изучение уровня факторов воспаления, некоторых маркеров кардиометаболического риска: уровня генерации АФК, содержания ФРЭ, липидного профиля плазмы крови, титра антител к ЦМВ, ХБП, ХП у больных морбидным ожирением в динамике после бариатрической хирургии – лапароскопической продольной (вертикальной, рукавной) резекции желудка (ЛПРЖ).

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 25 женщин с морбидным ожирением. Все лица были некурящими, средний возраст составил 34,25±1,7 лет, индекс массы тела (ИМТ) =45,4±1,9 кг/м². Контрольную группу составили 10 женщин-добровольцев в возрасте 38,4±1,9 лет, без ожирения (ИМТ=23,4±0,3кг/м²), имеющих окружность талии (ОТ)=76,1±1,0см. Эндовизуальное оперативное вмешательство – ЛПРЖ произведено 7 больным. Операции выполнены на лапароскопической стойке и инструментами Karl Storz GmbH & CoKG (Германия), с использованием энергетической платформы Forse Triad с технологией Liga Sure (США). Данное вмешательство относится к рестриктивным бариатрическим хирургическим процедурам. Техника операции заключалась в удалении большей части желудка, расположенной в зоне большой кривизны с сохранением кардиального сфинктера и привратника, формированием узкой желудочной трубки объемом 60-150 мл, расположенной вдоль малой кривизны.

Цитокины в сыворотке крови: ИЛ-6, ФНО-альфа, ФРЭ, антитела к ЦМВ, ХП, ХБП определяли

иммуноферментным методом, используя наборы реагентов производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» (Россия) на ИФА-анализаторе ST-360 (Китай). Малоновый диальдегид (МДА) определяли по Ohkawa в модификации Al-Gayour (2007). Активность каталазы исследовали по Королук М.А. (1988). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ), показатели липидного спектра крови: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), а также глюкозы, мочевины, молочной кислоты (МК), общего белка (ОБ), альбумина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «VITROS-350» фирмы «Ortho Clinical Diagnostics» (Германия). Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фривальда: ЛПНП = ХС – (ЛПВП+ТГ / 2,2). Индекс атерогенности – по формуле Климова: КА= (ХС – ЛПВП)/ЛПВП. Параметры гемограммы: количество общих лейкоцитов (ОЛ), моноцитов (М), лимфоцитов – исследовали на автоматическом гематологическом анализаторе BC 5800, Mindray (Китай). Статистическая обработка цифрового материала проведена с помощью пакета программ Microsoft-Excel, использовано определение t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде M±m, достоверными считали различия при уровне p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

У женщин с морбидным ожирением (МО) до операции отмечалась увеличение ТГ в 2,7 раза относительно контроля, гиперхолестеринемия и дислипидемия (достоверное снижение ЛПВП), гиперурикемия (увеличение МК в 2,5 раза относительно контроля), которые сочетались с увеличением маркеров системного воспаления. Уровень СРБ, ИЛ-6 и ФНО-альфа в крови был достоверно повышен (p<0,05) в 3,5; 2,7 и 5,3 раза относительно контроля соответственно. Количество общих лейкоцитов находилось в пределах референс интервала (4–9·10⁹/л), однако было достоверно выше, чем в контрольной группе; содержание моноцитов в 2,0 раза превышало этот показатель в контрольной группе. Концентрация МДА была повышена в 1,3 раза (p<0,05), а активность каталазы и уровень ФРЭ в крови достоверно не отличалась от показателей контрольной группы (таблица).

При анализе титра антител к ЦМВ, ХБП и ХП у женщин с морбидным ожирением установлено, что содержание IgG к ЦМВ у них было на уровне контрольных показателей, хотя все лица были серопозитивны. Серонегативными к ХП были 96%, а к ХБП – 76% женщин с морбидным ожирением. Достоверных отличий количества серопозитивных лиц в группе МО относительно контроля не выявлено, что указывает на одинаковую встречаемость ЦМВ, ХП и ХБП как у лиц с нормальным весом, так и при МО.

Показатели липидного спектра и факторов воспаления в крови у больных ожирением до и после ЛПРЖ

Группы больных	Контрольная группа, n=10	До лечения, n=25	После операции на 7 сутки, n=7	После операции через 3 месяца, n=7
ОТ, см	76,1±1,0	110,1±1,7*	109,2 ±1,4*	88±2,1* **
ИМТ, кг/м ²	23,4±0,3	45,4±2,0*	42,1±1,7*	35,2±1,4* **
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,1	5,8±0,2*	6,1±0,1*	5,0±0,2**
ТГ, ммоль/л	0,93±0,19	2,55±0,19*	1,8±0,21* **	1,3±0,11**
ЛПОНП, ммоль/л	0,44±0,11	1,14±0,06*	0,91±0,05* **	0,61±0,13**
ХС, ммоль/л	4,4±0,1	5,1±0,3*	4,1±0,3**	3,1±0,1* **
ЛПВП, ммоль/л	1,34±0,03	0,91±0,12*	0,90±0,04*	1,11±0,06*
ЛПНП, ммоль/л	2,80±0,17	4,34±0,03*	2,45±0,04**	1,38±0,09* **
Коэф. Атерогенности	2,3±0,2	4,2±0,2*	3,4±0,3* **	1,9±0,1**
МК, мкмоль/л	156±6	389±20*	359±31*	268±13* **
ИЛ-6, пг/мл	8,7±1,1	23,5±3,9*	16,6±3,2* **	15,0±1,4* **
ФНО-α пг/мл	4,3± 1,2	23,1± 4,2*	27,9±2,7*	10,8±1,0* **
СРБ, мг/л	4,4±0,8	15,5±0,2*	11,0± 0,4**	5,0±0,5**
МДА, нмоль/мг белка * мин	4,7±0,3	6,3± 0,2*	5,9 ±0,3*	5,1±0,2**
Каталаза, Е/л	19,2± 1,8	23,3 ±1,1	24,1±0,8	22,1± 0,5
ФРЭ (VEGF), пг/мл	112 ±15	156,2 ±68	164 ±22	168 ±16
Общ. Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,9±0,4	7,03±0,56*	7,60 ±0,15	5,60± 0,44**
Моноциты, %	3,5±0,3	7,0±0,2*	9,0 ±0,7**	7,8±1,0*
Лимфоциты, %	35,6±5,0	34,6 ±2,2	32,1± 1,9	35,3±1,9
ОБ, г/л	68,4±2,1	71,0±2,2	72,1±1,5	74,0±1,8
Альбумин, г/л	46,2±1,1	44,6±1,3	45,2±1,8	48,0±1,1
Анти ЦМВ IgG, Е/мл (cut off =0,41±0,05)	8,1±2,1	7,23±0,5	4,01± 0,11*	3,75±0,22* **

Примечания: * p<0,05 – достоверность различий от контроля; ** p<0,05 – достоверность различий от показателя до лечения.

Проведение ЛПРЖ способствовало эффективной убыли веса, уменьшению ОТ, свидетельствующей об уменьшении количества висцерального жира, нормализации параметров липидного и углеводного обмена, снижению интенсивности системного воспаления. При этом нормализация уровня ТГ, ХОЛ, ЛПОНП, ЛПНП происходила на 7 сутки после операции, т.е. еще задолго до клинически значимой потери веса, что может быть обусловлено изменением метаболизма в ЖТ при частичном голодании в результате ЛПРЖ. В эти же сроки достоверно относительно показателя до операции снижалась концентрация ИЛ-6 и СРБ, что, вероятно связано со снижением воспаления в ЖТ вследствие прекращения отложения ТГ.

Спустя 3 месяца после операции ОТ уменьшалась на 14% от исходной, ИМТ снижался на 25%, содержание ИЛ-6 и ФНО-альфа уменьшалось в 1,6 и 2,2 раза от исходного, хотя было достоверно выше, чем

у лиц с нормальным весом, а уровень СРБ достоверно не отличался от контрольного. Снижение провоспалительных цитокинов в данном случае может быть обусловлено уменьшением массы висцерального жира и нормализацией его метаболизма, т.к. около 30% от общего плазменного ИЛ-6 имеет своим источником жировую ткань (Mohammed Ali et al, 2007). Снижение интенсивности воспаления и уровня ФНО-альфа после ЛПРЖ является благоприятным фактором, способствующим нормализации метаболических процессов углеводного и липидного обмена, т.к. увеличение ФНО-альфа многие исследователи рассматривают как признак инсулинорезистентности при ожирении [10]. Через 3 месяца после операции уровень глюкозы, ТГ, ЛПОНП достоверно не отличались от показателей контрольной группы, а содержание общего холестерина было достоверно ниже, чем в контроле. Обращает внимание снижение концентрации мочевого

кислоты на 32% от исходного, нормализация уровня МДА, а также снижение титра антител к ЦМВ в 1,9 раза от исходного, устойчивая тенденция к снижению ФНО-альфа. Тенденция к снижению концентрации глюкозы в крови после ЛПРЖ, возможно, связана с восстановлением инсулиночувствительности периферических тканей за счет снижения воспаления в ЖТ, а также повышением инкретиновых гормонов и глюкагонподобных пептидов [1]. В виду того, что в результате операции уменьшается объем желудка, пациент употребляет пищу небольшими порциями и часто, происходит стимуляция секреции инкретинов, которые, в свою очередь, имеют рецепторы на инсулиноцитах и вызывают усиленную раннюю продукцию инсулина в ответ на попадание пищи в желудочно-кишечный тракт. Также инкретины, в частности глюкагон-подобный пептид-1 (ГПП-1) снижает глюконеогенез и гликогенолиз в печени, повышает потребление и утилизацию глюкозы в мышечной ткани, тем самым способствуя повышению инсулиночувствительности; гипоталамус, гипофиз и дно четвертого желудочка богаты рецепторами к ГПП-1, при их стимуляции снижается аппетит.

Употребляя малое количество пищи после ЛПРЖ, больные не испытывали дискомфорта, чувствовали себя субъективно лучше, а уровень ОБ, альбумина и лимфоцитов в крови соответствовали таковым до операции. Это указывает на отсутствие мальабсорбции, белково-энергетической недостаточности и иммунодефицита после ЛПРЖ.

Обсуждая полученные данные, отметим, что увеличение моноцитов у лиц с МО, наблюдавшееся до операции, косвенно указывает на активацию воспаления в ЖТ, т.к. моноциты, являясь предшественниками тканевых макрофагов, инфильтрируют ткани и выделяют провоспалительные цитокины, активирующие иммунную систему и поддерживающие хроническое воспаление низкой интенсивности при ожирении [9]. Значение инфекционного фактора в стимуляции воспаления у лиц с МО является дискуссионным. Выявленная нами серопозитивность к ЦМВ в подавляющем большинстве случаев как в группе с МО, так и в контрольной группе указывает на широкое распространение ЦМВ и не противоречит результатам масштабного популяционного исследования (1998-2008), проведенного в Калифорнии, где было установлено, что более 95% населения серопозитивно к ЦМВ (Roberts A., 2010). Снижение титра антител к ЦМВ после ЛПРЖ является благоприятным фактором, т.к. иммуноглобулины G к ЦМВ обладают гомологией с белками те-

плогового шока и могут активировать TLR-4, запуская провоспалительные каскады, а также индуцировать повреждение эндотелиоцитов, оказывая проатерогенный эффект [7]. Признаков эндотелиальной дисфункции при МО, как до, так и после ЛПРЖ в нашем исследовании выявлено не было, уровень ФРЭ находился на уровне контрольного во все сроки наблюдения.

Преимущества ЛПРЖ состоят в том, что операция является миниинвазивной, снижение объема желудка достигается без радикальной реконструкции желудочно-кишечного тракта, ЛПРЖ не сопровождается усилением воспаления в раннем послеоперационном периоде, что не характерно для других видов бариатрических операций [6]. В частности, как показал наш предыдущий опыт, после операций билиопанкреатического шунтирования уровень факторов воспаления в крови у лиц с МО возрастал [2]. Применение ЛПРЖ лишено этого недостатка, ЛПРЖ является эффективным в отношении снижения количества висцерального жира за счет уменьшения ОТ, снижает кардиометаболический риск за счет нормализации липидного профиля плазмы и способствует оптимизации паракринной и эндокринной функции жировой ткани, восстанавливая уровень адипоцитокинов, снижая воспаление в ЖТ и продукцию провоспалительных факторов ИЛ-6 и ФНО-альфа.

Выводы

Морбидное ожирение характеризуется изменениями липидного спектра плазмы крови, гиперурикемией и воспалением при увеличении плазменного уровня ИЛ-6, ФНО-альфа, СРБ, а также титра антител к ЦМВ у 100% больных. В тоже время для морбидного ожирения характерна слабая выраженность окислительного стресса и нормальная функция эндотелия.

ЛПРЖ способствует снижению интенсивности системного воспаления в динамике лечения морбидного ожирения, снижению плазменного уровня СРБ до уровня контроля, ИЛ-6 и ФНО-альфа – в 1,6 и 2,2 раза от исходного, титра антител к ЦМВ – в 1,9 раза от показателя до операции.

Проведение ЛПРЖ способствует эффективной убыли веса, уменьшению ОТ, нормализации параметров липидного и углеводного обмена, снижению бессимптомной гиперурикемии и окислительного стресса.

Список литературы

1. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2 типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций // Ожирение и метаболизм. – 2012. – №2. – С. 3-10.

2. Метаболические эффекты хирургического лечения больных с патологическим ожирением / И.В. Косникова, Л.Г. Баженов, З.М. Низамходжаев, Р.Е. Лигай // Бюллетень Ассоц. врачей Узбекистана. – 2012. – №2. – С. 84-86.
3. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение – новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. – 2011. – №5. – С.63-71.
4. Calabro P, Yeh E.T. Intra-abdominal adiposity, inflammation, and cardiovascular risk: new insight into global cardiometabolic risk // *Curr Hypertens Rep.*, 2008, no. 10(1), pp. 32–38.
5. Chevallier JM. From bariatric to metabolic surgery: 15 years experience in a French university hospital.[Article in French] // *Bull Acad Natl Med.* 2010 Jan; 194(1): 25-36; discussion 36-8.
6. Five-Year Outcomes After Laparoscopic Gastric Bypass and Laparoscopic Duodenal Switch in Patients With Body Mass Index of 50 to 60: A Randomized Clinical Trial / Risstad H, Søvik TT, Engström M, Aasheim ET, Fagerland MW, Olsén MF, Kristinsson JA, le Roux CW, Bøhmer T, Birkeland KI, Mala T, Olbers T. // *JAMA Surg.* 2015 Feb 4. doi: 10.1001/jamasurg.2014.3579.
7. Interaction of antibodies against cytomegalovirus with heat-shock protein 60 in pathogenesis of atherosclerosis / Bason C, Corrocher R, Lunardi C, Puccetti P, Olivieri O, Girelli D, Navone R, Beri R, Millo E, Margonato A, Martinelli N, Puccetti A // *Lancet.* 2003 Dec 13; 362(9400): 1971-7.
8. Janket S.J., Ackerson L.K. What is passing through toll gate 4: Lipids or infection? // *Arch Oral Biol.* 2015 Jan 20. pii: S0003-9969(15)00018-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.01.007.
9. Metabolic and inflammatory profiles of biomarkers in obesity, metabolic syndrome, and diabetes in a Mediterranean population. DARIOS Inflammatory study / Fernández-Bergés D., Consuegra-Sánchez L., Peñafiel J., Cabrera de León A., Vila J., Félix-Redondo F.J.6, Segura-Fragoso A.7, Lapetra J.8, Gueembe M.J.9, Vega T.10, Fitó M.11, Elosua R3., Díaz O.12, Marrugat J3. // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014 Aug; 67(8): 624-31. doi: 10.1016/j.rec.2013.10.019. Epub 2014. Apr 3.
10. Wieser V., Moschen A.R., Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013 Apr;61(2):119-25. doi: 10.1007/s00005-012-0210-1. Epub 2013 Jan 10.