

# Операция илеотранспозиции как метод лечения сахарного диабета 2 типа

Корнюшин О.В.<sup>1,2</sup>, Галагудза М.М.<sup>1,2</sup>, Неймарк А.Е.<sup>1,2</sup>, Бабенко А.Ю.<sup>1,2</sup>, Гринева Е.Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург  
(директор — академик РАН, профессор, д.м.н. Е.В. Шлякто)

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург  
(ректор — академик РАН, профессор, д.м.н. С.Ф. Багненко)

Распространенность и недостаточная эффективность лекарственной терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) остается важной мировой проблемой. На фоне лечения компенсация СД2 достигается лишь у 30% больных, а ремиссия — у минимальной доли пациентов. Клинически значимой альтернативой в лечении СД2 является бариатрическая хирургия, применяемая у пациентов с ожирением (ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>) и обеспечивающая достижение компенсации диабета в 76,8% случаев. Большой клинический интерес представляет возможность хирургического лечения СД2 у пациентов с ИМТ менее 35 кг/м<sup>2</sup>. В последнее время появились результаты первых клинических исследований, посвященных противодиабетической эффективности операции илеотранспозиции (ИТ), которая направлена на нормализацию нарушенного инкретинового баланса за счет проксимального перемещения участка подвздошной кишки. В данном обзоре подробно анализируются механизмы положительного эффекта ИТ при СД2, а также рассматриваются результаты немногочисленных клинических исследований в этой области.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; инкретины; илеотранспозиция; бариатрическая хирургия

## Ileal transposition in surgical treatment for type 2 diabetes mellitus

Kornyushin O.V.<sup>1,2</sup>, Galagudza M.M.<sup>1,2</sup>, Neimark A.E.<sup>1,2</sup>, Babenko A.Yu.<sup>1,2</sup>, Grineva E.N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>North-West Federal Medical Research Centre, St-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>First I.P. Pavlov Federal Medical University, St-Petersburg, Russian Federation

High prevalence and insufficient efficacy of medical treatment in type 2 diabetes mellitus (T2DM) poses a major challenge for medical care. Generally, only 30% of patients reach therapeutic goals, while remission occurs only in the minority of patients. In the obese (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>), bariatric surgery provides an alternative to pharmacological treatment of T2DM, boosting remission/compensation rate up to 76.8%. A few recent clinical studies explored the anti-diabetic effect of ileal transposition (IT). This type of surgery targets restoration of incretin balance by proximal transposition of ileal segment. In this review, we discuss the salutary mechanisms of IT in T2DM based on the analysis of the pioneering clinical trials.

**Key words:** diabetes mellitus; incretins; ileal transposition; bariatric surgery

DOI: 10.14341/DM2015158-64

## Введение

В настоящее время сахарный диабет 2 типа (СД2) является широко распространенным заболеванием, а эксперты ВОЗ рассматривают сложившуюся ситуацию как пандемию. В 2010 г. в мире насчитывалось 285 млн взрослых больных сахарным диабетом (СД), а в России — 3,16 млн. Учитывая динамику заболеваемости и смертности за последние 10 лет, ожидается увеличение заболеваемости СД в мире с 6,4% до 7,7%. При этом к 2030 г. прогнозируется увеличение числа зарегистрированных больных СД до 439 млн человек в мире и до 5,81 млн человек в России [1, 2]. Социальную значимость проблемы увеличивает то обстоятельство, что СД приводит к ранней инвалидизации и смертности в связи с фатальными сосудистыми осложнениями. Несмотря на проведение

адекватной лекарственной терапии, показатели гликемического контроля (в том числе, содержание гликированного гемоглобина — HbA<sub>1c</sub>) у пациентов с СД зачастую не нормализуются, что связано с прогрессирующим нарушением функции β-клеток поджелудочной железы [3].

Наряду с консервативной терапией, для лечения СД2 с сопутствующим ожирением сегодня уже используются бариатрические операции. Данное направление хирургии, изначальной целью которого являлось снижение массы тела у пациентов с морбидным первичным ожирением, начало формироваться в 50-х годах прошлого века. По мере развития бариатрической хирургии были выявлены положительные эффекты проводимых операций на сопутствующие ожирению заболевания, а именно, СД2, дислипидемию и артериальную гипертензию. Положительное влияние операции гастрощунтирования (ГШ)

на СД2 было впервые отмечено в 1995 г. [4]. В данной работе было выявлено снижение уровня гликемии в первые недели после операции, которое исследователи связали с изменением инкреторной функции клеток кишечника. Эти данные стимулировали интерес к противодиабетическому эффекту бариатрических операций. При сравнении эффекта ГШ, продольной резекции желудка (ПРЖ) и результатов сахароснижающей терапии у больных СД2, через 12 мес после операции было отмечено значительное снижение  $HbA_{1c}$  у 42% больных после ГШ, у 37% – после ПРЖ и лишь у 12% больных, получавших антидиабетическую терапию [5]. По данным мета-анализа (2004 г.), после различных бариатрических вмешательств ремиссия СД2 была отмечена в 76,8% случаев [6]. В 2011 г. Международной федерацией диабета (IDF) опубликовано положение о том, что бариатрическая операция должна рассматриваться в качестве общепринятого метода лечения пациентов, страдающих ожирением, с индексом массы тела (ИМТ) более  $35 \text{ кг/м}^2$  и СД2. Пациентам с СД2, имеющим ИМТ в пределах от 30 до  $35 \text{ кг/м}^2$ , у которых стандартная гипогликемизирующая терапия не обеспечивает адекватного контроля уровня гликемии, также может рекомендоваться хирургическое лечение [7]. Эти рекомендации положили начало новому хирургическому направлению, а именно, хирургии СД2. Эффективность бариатрических операций у пациентов с СД2 и ожирением вполне очевидна; при этом остается нерешенным вопрос определения показаний и выбора типа вмешательства у пациентов с  $\text{ИМТ} < 35 \text{ кг/м}^2$ , для которых эффект снижения массы тела не является главным.

В настоящее время мы располагаем данными о применении у пациентов с СД2 и  $\text{ИМТ} < 35 \text{ кг/м}^2$  таких операций, как билиопанкреатическое шунтирование (БПШ), традиционное ГШ и минигастрощунтирование (МГШ), бандажирование желудка (БЖ), дуодено-еюношунтирование и ПРЖ [8–10]. Одной из операций, которая изначально разрабатывалась как метод хирургического лечения СД2, является илеотранспозиция (ИТ), представляющая собой перемещение участка подвздошной кишки в проксимальные отделы тонкой кишки.

## История вопроса и эффекты илеотранспозиции

Истоки ИТ, также известной под названием илеоинтерпозиции и илеоеюнотранспозиции, берут начало из экспериментальной хирургии. В частности, Н. Коортманс и соавт. заинтересовал эффект снижения количества потребляемой пищи после операции еюноилеошунтирования [11]. Авторами была выдвинута гипотеза об эндогенном сигнале из дистальных отделов подвздошной кишки в ответ на стимуляцию пищевыми массами. С целью подтверждения данного предположения в 1982 г. в эксперименте на крысах с вторичным гипоталамическим ожирением была выполнена резекция 10–20 см дистальной части подвздошной кишки с последующим ее перемещением на сосудисто-нервном пучке в проксимальные отделы тощей кишки. В результате данной операции впервые было получено снижение количества потребляемой пищи, массы

тела (преимущественно за счет жировой ткани), уровня глюкозы, триглицеридов и холестерина при сохраненной протяженности тонкой кишки, а выполненная операция была впервые названа ИТ [11]. Также после выполнения ИТ были отмечены гипертрофия слизистой оболочки перемещенной подвздошной кишки и повышение базального и стимулированного уровней гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [12]. Уменьшение массы тела после ИТ не связано со снижением процессов всасывания нутриентов, поскольку с течением времени перемещенный сегмент подвздошной кишки приобретает функциональные и морфологические характеристики тощей кишки [13, 14]. Помимо указанных выше эффектов, ИТ приводит к замедлению опорожнения желудка [15], снижению перистальтики тонкой кишки [15, 16] и повышению уровня неконъюгированных желчных кислот в плазме крови, что связывают с повышением реабсорбции желчных кислот в перемещенном участке подвздошной кишки [17].

### Эффекты илеотранспозиции и изменения профиля инкретинов

В зависимости от влияния бариатрических операций на анатомию ЖКТ выделяют следующие их виды: 1) рестриктивные, уменьшающие объем желудка; 2) шунтирующие, при которых выполняется выключение участка кишечника и 3) комбинированные. Приведенная классификация характеризует механизм развития мальабсорбции в послеоперационном периоде, но не учитывает влияния операций на уровни гормонов, вырабатываемых в ЖКТ. К настоящему времени описаны десятки гормонов, образующихся в различных отделах ЖКТ и имеющих разные функции. Ряд этих гормонов обладает выраженными метаболическими эффектами. В частности, одним из наиболее значимых метаболических эффектов гормонов ЖКТ является стимуляция выработки инсулина после перорального приема глюкозы, не связанная с повышением ее уровня в плазме крови. Данный механизм в литературе получил название инкретинового эффекта. Доказанным инкретиновым эффектом обладают такие гормоны, как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП). Ряд гормонов, не обладая инкретиновым эффектом, тем не менее, оказывает влияние на углеводный обмен за счет других механизмов, например, влияния на секрецию глюкагона, чувство голода и др. Основные физиологические эффекты наиболее изученных пептидных гормонов ЖКТ представлены в табл. 1.

Известно, что важным механизмом развития СД2 у пациентов с сопутствующим ожирением является связанная с жировой тканью инсулинорезистентность. У данной категории больных бариатрическая хирургия обеспечивает патогенетическое воздействие в основном за счет развивающейся в послеоперационном периоде мальабсорбции, приводящей к снижению массы тела, а вслед за ней – инсулинорезистентности. Однако доказано, что проявление инкретинового эффекта в виде нормализации уровня постпрандиальной гипергликемии у данной категории пациентов отмечается раньше клинически значимой потери массы

Таблица 1

Эффекты илеотранспозиции и изменения профиля инкретинов					
	Грелин	ГИП	ГПП-1	ГПП-2	Пептид YY
Место выработки	Р и D клетки дна желудка	K-клетки тощей кишки	L-клетки подвздошной кишки	L-клетки подвздошной кишки	L-клетки подвздошной кишки
Глюкозозависимая стимуляция синтеза и секреции инсулина	-	↑	↑	-	-
Секреция глюкагона	-	↑(?)	↓	↑(?)	-
Дифференцировка и пролиферация β-клеток поджелудочной железы	-	↑	↑	-	-
Апоптоз β-клеток поджелудочной железы	-	↓	↓	-	-
Эвакуация пищи из желудка	-	-	↓	-	-
Желудочная секреция	↑	↓	↓	-	↓
Моторика ЖКТ	↑	-	↓	-	↓
Чувство голода	↑	↑	↓	-	↓
Липогенез	-	↑	-	-	-
Пролиферация клеток кишечного эпителия	-	-	-	↑	-
Потребление глюкозы мышечной тканью	-	-	↑	-	-

ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ГПП-2 – глюкагоноподобный пептид-2. тела [6]. Таким образом, инкретиновый эффект бариатрических операций у пациентов с ожирением и СД2 также вносит значимый вклад в компенсацию СД2, но, вероятно, уступает эффекту снижения массы тела.

Известно, что у части больных СД2, в основном с ИМТ <35 кг/м<sup>2</sup>, нарушение секреции инсулина преобладает над инсулинорезистентностью. Выполнение традиционных бариатрических операций у этих больных также обеспечивает очевидное антидиабетическое действие, а развивающиеся мальабсорбция и алиментарные нарушения при этом являются побочными эффектами операции. Для хирургического лечения больных СД2 с ИМТ <35 кг/м<sup>2</sup> наиболее оправдан выбор оперативных вмешательств, обладающих максимальным инкретиновым эффектом при минимизации эффекта мальабсорбции. Именно таким преимуществом обладает операция ИТ.

Операция ИТ обрела для исследователей особый интерес, когда в 1998 г. E. Naslund и соавт. впервые показали повышение уровня ГПП-1 и ГИП у пациентов, перенесших еюноилеостунтирование более 20 лет назад [18]. Авторы считали, что снижение массы тела и количества потребляемой пищи связано с замедлением эвакуаторной функции желудка вследствие повышения уровня ГПП-1. Также предполагалось, что инкретиновый эффект реализуется вследствие стимуляции химусом слизистой оболочки дистального отдела подвздошной кишки. Именно в работах E. Naslund позже было введено понятие подвздошного стопора («ileal brake») [19], посредством которого с помощью нейрогенных и эндокринных механизмов осуществляется действие на опорожнение желудка, гастроинтестинальный транзит и чувство сытости [20].

Ключевая роль ГПП-1 в реализации эффектов ИТ была доказана после системного введения антагониста рецепторов ГПП-1 экзендина 9–39, устранявшего такие эффекты ИТ, как снижение количества потребляемой пищи и массы тела [21]. Антидиабетические эффекты ИТ, сопровождаю-

щиеся повышением уровня ГПП-1, были позже продемонстрированы на крысах линии Goto-Kakizaki с генетически обусловленным СД2 и нормальной массой тела [22].

В настоящее время действие ИТ связывают с суммарным эффектом двух основных инкретинов – ГПП-1 и пептида YY, более интенсивно вырабатывающихся L-клетками перемещенной подвздошной кишки в ответ на раздражение химусом. Известно, что ИТ повышает уровень циркулирующего ГПП-1 у крыс в 3 раза [23]. Представляет интерес исследование, в котором производилась транспозиция подвздошной кишки разной длины, а именно, 5, 10 и 20 см [24]. Во всех группах отмечалось уменьшение количества потребляемой пищи, массы тела, снижение уровня лептина и глюкозы при проведении интраперитонеального глюкозотолерантного теста (ГТТ). Показано, что после ИТ происходило не только усиление секреции ГПП-1 и пептида YY с повышением их уровня в плазме, но и увеличивалось число клеток, продуцирующих эти инкретины, причем выраженность данных изменений прямо коррелировала с длиной участка перемещенной кишки [24]. Активация рецептора ГПП-1 на мембране β-клеток стимулирует выработку инсулина по глюкозозависимому механизму [25]. За счет влияния на другие мишени ГПП-1 замедляет опорожнение желудка [26], снижает аппетит и массу тела [26], ингибирует секрецию глюкагона [19] и повышает чувствительность к инсулину [27], ингибирует гликогенолиз в печени (табл. 1).

Одним из важных механизмов антидиабетического эффекта ИТ может являться стимуляция пролиферации β-клеток островков поджелудочной железы. Это предположение основано на двух группах фактов. С одной стороны, исследования последних лет показали, что введение ГПП-1 стимулирует пролиферацию β-клеток [28], дифференцировку клеток-предшественниц в β-клетки [29] и ингибирует апоптоз β-клеток [30]. С другой стороны, пролиферация β-клеток в островках поджелудочной железы после ИТ была

подтверждена иммуногистохимическими методами [31]. Кроме того, показано повышение потребления тканями глюкозы после ИТ [32]. Выполнение ИТ повышало уровень экспрессии мРНК инсулинозависимого транспортера глюкозы GLUT4 в скелетной мускулатуре и жировой ткани [24].

## Илеотранспозиция в клинической практике

Результаты многочисленных экспериментальных исследований заложили теоретический фундамент для практического применения операции ИТ в хирургическом лечении СД2 [33, 34]. Еще в 1999 г. один из основоположников бариатрической хирургии Е. Mason высказал точку зрения о том, что понимание эффектов ГПП-1 могло бы сделать ИТ операцией выбора в лечении СД2. Однако применение ИТ в практике требует проведения клинических исследований, доказывающих безопасность и эффективность этой процедуры [35].

Большой интерес представляют исследования, посвященные применению ИТ у пациентов с СД2, которые в настоящее время являются немногочисленными (табл. 2). Следует отметить, что ИТ, включая различные модификации, выполнялась только лапароскопически. Впервые операция ИТ была выполнена в сочетании с продольной резекцией желудка (ИТ-ПРЖ, рис. 1А) в Бразилии в 2006 г. [36].

Техника выполнения ИТ-ПРЖ включает мобилизацию большой кривизны желудка с последующей продольной резекцией на калибровочном зонде не менее 40 Fr. На расстоянии 50 см от связки Трейца пересекается тощая кишка.

Отступив 30–50 см от илеоцекального клапана, выделяется сегмент подвздошной кишки длиной 100–170 см, который изоперистальтически анастомозируется между проксимальным и дистальным концами пересеченной ранее тощей кишки. Анастомозы накладываются «бок в бок» с помощью линейных сшивающих аппаратов. Обязательно производится ушивание дефектов в брыжейке тонкой кишки, для профилактики внутренних грыж [37, 38] (рис. 1А). В дальнейшем были опубликованы результаты ряда небольших наблюдательных исследований, в которых операция ИТ-ПРЖ выполнялась пациентам с СД2, имеющим среднее значение ИМТ от 28,2 до 43,4 кг/м<sup>2</sup> [38–41]. Практически во всех исследованиях в послеоперационном периоде было документировано снижение ИМТ, наличие ремиссии СД2 (в 47–84% случаев, см. табл. 2), нормализация повышенного артериального давления (в 87–93% случаев) и ремиссия дислипидемии. В некоторых исследованиях пациентам наряду с ИТ-ПРЖ или самостоятельно выполнялись другие модификации ИТ, а именно ИТ-ПРЖ совместно с выключением двенадцатиперстной кишки (ИТ-ПРЖ-ВДПК, рис. 1Б) [38, 42–44] или ИТ-ПРЖ совместно с дуоденоюнальным шунтированием (ИТ-ПРЖ-ДЕШ) [45]. Теоретическим обоснованием модификаций ИТ-ПРЖ-ВДПК и ИТ-ПРЖ-ДЕШ стали работы F. Rubino, в которых на крысах Goto-Kakizaki с СД2 помимо снижения количества потребляемой пищи было показано снижение среднего уровня глюкозы плазмы крови и повышение толерантности к глюкозе после операции гастроеюношунтирования [46]. Гипотеза F. Rubino, впоследствии названная теорией передней кишки (foregut), предполагает, что хирургическое «выключение»

Таблица 2

Клинические исследования по изучению эффектов илеотранспозиции в сочетании с другими бариатрическими вмешательствами у пациентов с СД2

Источник, вид исследования	Кол-во пациентов	Операция	ИМТ до операции, кг/м <sup>2</sup>	Основные эффекты
De Paula et al., 2006, Н [36]	19	ИТ-ПРЖ	Среднее значение 40,2 (35–44)	↓ ИМТ, нормализация гликемии, ремиссия АГ, нормализация уровня холестерина
De Paula et al., 2008, Н [38]	39	ИТ-ПРЖ (n=23), ИТ-ПРЖ-ВДПК (n=16)	30,1±3,5	↓ ИМТ, адекватный контроль гликемии (86,9%), ремиссия АГ, нормализация уровня холестерина
Kumar et al., 2009, Н [39]	10	ИТ-ПРЖ	33,8±6,5	↓ ИМТ, ремиссия СД2 у 7 пациентов, ремиссия АГ и ↓ инсулинорезистентности у всех пациентов
De Paula et al., 2009, Н [42]	58	ИТ-ПРЖ (n=30), ИТ-ПРЖ-ВДПК (n=28)	28,2±3,4	↓ ИМТ, адекватный контроль гликемии (91,2%), ↑ ГПП-1, ГИП, ↓ грелина
De Paula et al., 2010, Р [43]	38	ИТ-ПРЖ (n=18), ИТ-ПРЖ-ВДПК (n=20)	28,9±3,2	↓ ИМТ, ремиссия АГ (87%), ремиссия дислипидемии (73%). Нормализация НbA1c (<6%) при ИТ-ПРЖ (35,3%) и при ИТ-ПРЖ-ВДПК (81,3%)
Tinoco et al., 2011, Н [41]	30	ИТ-ПРЖ	30,8±5,1	↓ ИМТ, ремиссия СД2 (80%)
De Paula et al., 2011, Н [47]	120	ИТ-ПРЖ	43,4±4,2	↓ ИМТ, ремиссия СД2 (84,2%), АГ (88,4%), дислипидемии (82,3%)
Kota et al., 2012, Н [37]	43	ИТ-ПРЖ	33,2±7,8	↓ ИМТ, ремиссия СД2 (47%), АГ (90%)
Kota et al., 2012, Н [44]	32	ИТ-ПРЖ-ВДПК	29,1±6,9	↓ ИМТ, ремиссия СД2 (70,5%), АГ (93%)
Yang et al., 2013, Н [45]	29	ИТ-ПРЖ-ДЕШ	Пациенты без ожирения	↓ ИМТ, адекватный контроль гликемии (96,5%), ремиссия дислипидемии (86,2%)

АГ – артериальная гипертензия, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ГИП – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, ИТ-ПРЖ – ИТ в сочетании с продольной резекцией желудка (ПРЖ), ИТ-ПРЖ-ВДПК – то же в сочетании с выключением двенадцатиперстной кишки (ВДПК), ИТ-ПРЖ-ДЕШ – то же в сочетании с дуоденоюнальным шунтированием (ДЕШ), ИМТ – индекс массы тела, Н – наблюдательное исследование, Р – рандомизированное исследование.

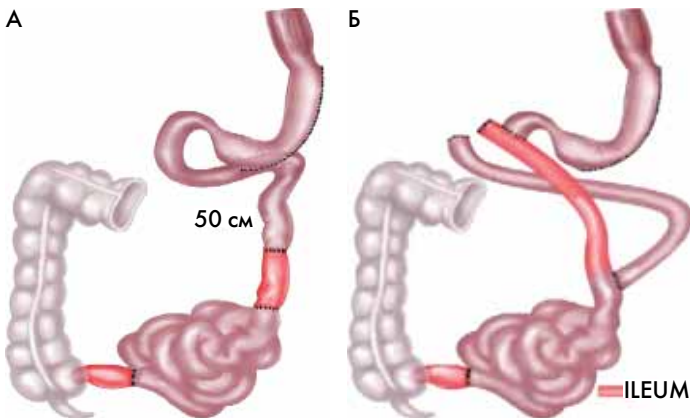


Рис. 1. Варианты сочетания операции илеотранспозиции с другими бариатрическими операциями:  
 А – илеотранспозиция с продольной резекцией желудка;  
 Б – илеотранспозиция с продольной резекцией желудка и исключением двенадцатиперстной кишки (по De Paula et al., 2008) [38].

двенадцатиперстной кишки приводит к уменьшению выработки продиабетических факторов. В единственном рандомизированном исследовании, посвященном сравнению эффективности и безопасности ИТ-ПРЖ и ИТ-ПРЖ-ВДПК, было показано, что обе операции обеспечивали приблизительно одинаковую частоту ремиссии артериальной гипертензии и дислипидемии, однако нормализация уровня гликированного гемоглобина после выполнения ИТ-ПРЖ-ВДПК отмечалась чаще, чем после ИТ-ПРЖ (81,3% против 35,3% соответственно, табл. 2) [43]. Отдельного внимания заслуживает исследование, в котором производилась оценка влияния ИТ-ПРЖ и ИТ-ПРЖ-ВДПК на уровень инкретинов [42]. В этой работе было получено убедительное подтверждение гипотезы о том, что приближение участка подвздошной кишки к желудку вызывает усиление секреторной активности L-клеток, поскольку у пациентов после операции были зафиксированы повышенные уровни ГПП-1 и ГИП.

Значительный интерес представляет систематический обзор, в котором проанализированы результаты 29 исследований, опубликованных с 1990 г. по 2011 г., с данными различных бариатрических операций, выполненных 675 пациентам, страдающим СД2 с ИМТ < 35 кг/м<sup>2</sup> [48]. Крите-

рием эффективности выполненных операций являлось достижение ремиссии или компенсации СД2. При этом эффективность ИТ+ПРЖ была сопоставима с классическими бариатрическими операциями. Так, после ИТ+ПРЖ в терапии СД2 не нуждались 87,7% больных, лапароскопического ГШ – 89,6%, лапароскопического МГШ – 88,9%, БПШ – 86,5% соответственно (табл. 3).

### Заключение

Рассмотренные экспериментальные и клинические данные демонстрируют, что операция ИТ может рассматриваться как альтернатива медикаментозной терапии СД2. По механизму действия она приближена к эффектам препаратов групп инкретиномиметиков, включающих агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Однако после операции ИТ повышение уровня эндогенных инкретинов происходит согласованно с приемом пищи и является более физиологичным по сравнению с фармакотерапией. Между тем, оценивая место данного типа хирургического лечения СД2, мы сталкиваемся с рядом вопросов. Это, прежде всего, риск операционных осложнений, который всегда высок у пациентов с СД2, необходимость дальнейшего пожизненного наблюдения специалистами, изменения в характере питания. Учитывая относительную техническую сложность выполнения ИТ, первые результаты ее применения в клинической практике были восприняты сдержанно [49, 50]. По мере накопления данных стало очевидным, что частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при ИТ-ПРЖ сопоставима с другими стандартными бариатрическими операциями. Так, если после ИТ-ПРЖ количество осложнений колеблется от 0 до 6,4% [37, 38, 47], то этот показатель после сопоставимой по сложности операции лапароскопического МГШ составил 5,5–6,0% [48]. Сохранение общей протяженности ЖКТ при ИТ позволяет избежать в отдаленном послеоперационном периоде типичных для шунтирующих операций осложнений, связанных с дефицитом витаминов и нутриентов, что может сделать ИТ более перспективной операцией для лечения больных СД2 без выраженного ожирения. Опыт выполнения ИТ в комплексе с другими операциями, а именно, с ПРЖ и ПРЖ-ВДПК

Таблица 3

Степень компенсации СД2 в зависимости от вида оперативного лечения (по Reis C.E., et al., 2012) [48]

Операция, % пациентов	Ремиссия (HbA <sub>1c</sub> < 6%)	Компенсация (HbA <sub>1c</sub> 6,1–7,0%)	Улучшение (HbA <sub>1c</sub> > 7%)	Отсутствие эффекта или ухудшение
МГШ	72,22	16,67	11,11	0,00
ЛГШ	70,43	19,13	8,70	1,74
ИТ-ПРЖ + ИТ-ПРЖ-ВДПК	58,00	29,71	11,14	1,14
БПШ	48,08	38,46	13,46	0,00
ЛПРЖ	13,33	33,33	43,33	10,00
ЛДЮШ	6,39	59,57	29,78	4,26
Σ, %	55,41	28,59	14,37	1,63

МГШ – минигастрошунтирование, ЛГШ – лапароскопическое гастрощунтирование, ИТ-ПРЖ – илеотранспозиция с продольной резекцией желудка, ИТ-ПРЖ-ВДПК – илеотранспозиция с продольной резекцией желудка и исключением двенадцатиперстной кишки, БПШ – билиопанкреатическое шунтирование, ЛПРЖ – лапароскопическая продольная резекция желудка, ЛДЮШ – лапароскопическое дуоденоюношунтирование.

повышает интерес к изучению изолированных результатов ИТ как самостоятельного метода хирургического лечения ожирения и СД2.

Кроме преимуществ при выполнении ИТ формируются риски, которые ассоциированы с повышением продукции инкретинов. Повышение уровня любого гормона выше физиологических значений в течение длительного времени может приводить к развитию побочных эффектов. Уже опубликованы данные о развитии гиперплазии  $\beta$ -клеточного аппарата после бариатрических вмешательств, с развитием тяжелых гипогликемий. В литературе активно обсуждается вопрос о возможном повышении риска развития нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (глюкагономы, инсулиномы) и панкреатитов вследствие гиперплазии протокового эпителия на фоне длительного воздействия повышенного уровня инкретинов. ИТ как вмешательство, ориентированное именно на повышение инкретинового ответа, требует длительного и пристального наблюдения с позиций оценки этих рисков.

В настоящее время в связи с отсутствием исследований высокого уровня доказательности, ИТ пока

не одобрена для применения в рутинной клинической практике для хирургического лечения пациентов СД2 и ИМТ < 35 кг/м<sup>2</sup>. Согласно рекомендациям Международной федерации хирургии ожирения (IFSO) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO), выполнение ИТ возможно только в рамках клинических исследований [51]. Определить место ИТ в хирургии СД2 может помочь проведение многоцентровых проспективных контролируемых исследований с большим количеством больных и продолжительным сроком послеоперационного наблюдения.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

*Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ (НШ-1611.2014.7).*

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

## Список литературы

- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice*. 2010;87(1):4–14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007
- Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. // Сахарный диабет. – 2011. – №1 – С. 15–18. [Suntsov YI, Bolotskaya LL, Maslova OV, et al. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):15–19.] doi: 10.14341/2072-0351-6245
- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ*. 1995;310(6972):83–88. doi: 10.1136/bmj.310.6972.83
- Pories WJ, Mehoff JH, Stonon KM. The surgical treatment of type two diabetes mellitus. *The Surgical clinics of North America*. 2011;91(4):821–836, VIII. doi: 10.1016/j.suc.2011.04.008
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;366(17):1567–1576. doi: 10.1056/NEJMoa1200225
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724–1737. doi: 10.1001/jama.292.14.1724
- Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2011;28(6):628–642. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03306.x
- Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, et al. Metabolic Surgery for the Treatment of Type 2 Diabetes in Patients with BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>: An Integrative Review of Early Studies. *Obesity surgery*. 2010;20(6):776–790. doi: 10.1007/s11695-010-0113-3
- Shimizu H, Timratana P, Schauer PR, Rogula T. Review of Metabolic Surgery for Type 2 Diabetes in Patients with a BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>. *Journal of Obesity*. 2012;2012:147256. doi: 10.1155/2012/147256
- Garciaaballero M, Navarrete S, Favretti F, et al. Diabetes surgery in type 2 BMI 24–29 vs IMC 30–34 diabetic patients: is there differences among restrictive, malabsorptive and gastric bypass procedures? *Nutricion hospitalaria*. 2013;28 Suppl 2:23–30. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup2.6710
- Koopmans HS, Sclafani A, Fichtner C, Aravich PF. The effects of ileal transposition on food intake and body weight loss in VMH-obese rats. *The American journal of clinical nutrition*. 1982;35(2):284–293.
- Ferri GL, Koopmans HS, Ghatei MA, et al. Ileal enteroglucagon cells after ileal-duodenal transposition in the rat. *Digestion*. 1983;26(1):10–16. doi: 10.1159/000198863
- Smithy WB, Cuadros CL, Johnson H, Kral JG. Effects of ileal interposition on body weight and intestinal morphology in dogs. *International journal of obesity*. 1986;10(6):453–460.
- Kotler DP, Koopmans H. Preservation of intestinal structure and function despite weight loss produced by ileal transposition in rats. *Physiology & behavior*. 1984;32(3):423–427. doi: 10.1016/0031-9384(84)90257-9
- Ohtani N, Sasaki I, Naito H, et al. Effect of ileojeunal transposition on gastrointestinal motility, gastric emptying, and small intestinal transit in dogs. *Journal of gastrointestinal surgery*. 1999;3(5):516–523. doi: 10.1016/S1091-255X(99)80106-1
- Shibata C, Funayama Y, Fukushima K, et al. Effect of ileo-jejunal transposition on ileal longitudinal smooth muscle contractility in vitro in rats. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2004;8(8):1083–1089. doi: 10.1016/j.gassur.2004.03.003
- Kohli R, Kirby M, Setchell KD, et al. Intestinal adaptation after ileal interposition surgery increases bile acid recycling and protects against obesity-related comorbidities. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2010;299(3):G652–660. doi: 10.1152/ajpgi.00221.2010
- Naslund E, Backman L, Holst JJ, et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunioileal bypass for obesity. *Obesity surgery*. 1998;8(3):253–260. doi: 10.1381/096089298765554449
- Naslund E, Hellstrom PM, Kral JG. The gut and food intake: an update for surgeons. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2001;5(5):556–567. doi: 10.1016/S1091-255X(01)80095-0
- Van Citters GW, Lin HC. The ileal brake: a fifteen-year progress report. *Current gastroenterology reports*. 1999;1(5):404–409. doi: 10.1007/s11894-999-0022-6
- Gaitonde S, Kohli R, Seeley R. The role of the gut hormone GLP-1 in the metabolic improvements caused by ileal transposition. *The Journal of surgical research*. 2012;178(1):33–39. doi: 10.1016/j.jss.2011.04.044
- Patriiti A, Facchiano E, Annetti C, et al. Early improvement of glucose tolerance after ileal transposition in a non-obese type 2 diabetes rat model. *Obesity surgery*. 2005;15(9):1258–1264. doi: 10.1381/096089205774512573
- Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, et al. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *American journal of physiology endocrinology and metabolism*. 2005;288(2):E447–453. doi: 10.1152/ajpendo.00153.2004
- Ramzy AR, Nausheen S, Chelikani PK. Ileal transposition surgery produces ileal length-dependent changes in food intake, body weight, gut hormones and glucose metabolism in rats. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(3):379–387. doi: 10.1038/ijo.2013.201
- Shibasaki T, Takahashi H, Miki T, et al. Essential role of Epac2/Rap1 signaling in regulation of insulin granule dynamics by cAMP. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(49):19333–19338. doi: 10.1073/pnas.0707054104

26. Flint A, Raben A, Ersboll AK, et al. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders*. 2001;25(6):781–792. doi: 10.1038/sj.ijo.0801627
27. D'Alessio DA, Prigeon RL, Ensinck JW. Enteral Enhancement of Glucose Disposition by Both Insulin-Dependent and Insulin-Independent Processes: A Physiological Role of Glucagon-Like Peptide I. *Diabetes*. 1995;44(12):1433–1437. doi: 10.2337/diab.44.12.1433
28. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999;48(12):2270–2276. doi: 10.2337/diabetes.48.12.2270
29. Zhou J, Wang X, Pineyro MA, Egan JM. Glucagon-like peptide 1 and exendin-4 convert pancreatic AR42J cells into glucagon- and insulin-producing cells. *Diabetes*. 1999;48(12):2358–2366. doi: 10.2337/diabetes.48.12.2358
30. Buteau J, El-Assaad W, Rhodes CJ, et al. Glucagon-like peptide-1 prevents beta cell glucolipotoxicity. *Diabetologia*. 2004;47(5):806–815. doi: 10.1007/s00125-004-1379-6
31. Patriiti A, Aisa MC, Annetti C, et al. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery*. 2007;142(1):74–85. doi: 10.1016/j.surg.2007.03.001
32. Culnan DM, Albaugh V, Sun M, et al. Ileal interposition improves glucose tolerance and insulin sensitivity in the obese Zucker rat. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2010;299(3):G751–760. doi: 10.1152/ajpgi.00525.2009
33. Sabench Pereferrer F, Hernandez Gonzalez M, Blanco Blasco S, et al. [The effects of ileal transposition, gastrojejunal bypass and vertical gastropasty on the regulation of ingestion in an experimental obesity model associated with diabetes mellitus type 2]. *Cirugia espanola*. 2009;85(4):222–228. doi: 10.1016/j.ciresp.2008.10.008
34. Boza C, Gagner M, Devaud N, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal transposition (SGIT): A new surgical procedure as effective as gastric bypass for weight control in a porcine model. *Surgical endoscopy*. 2008;22(4):1029–1034. doi: 10.1007/s00464-007-9685-y
35. Mason EE. Ileal [correction of ilial] transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obesity surgery*. 1999;9(3):223–228. doi: 10.1381/096089299765553070
36. de Paula AL, Macedo AL, Prudente AS, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition ("neuroendocrine brake")--pilot study of a new operation. *Surgery for obesity and related diseases*. 2006;2(4):464–467. doi: 10.1016/j.soard.2006.03.005
37. Kota SK, Ugale S, Gupta N, et al. Ileal interposition with sleeve gastrectomy for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(4):589–598. doi: 10.4103/2230-8210.98017
38. DePaula AL, Macedo ALV, Rassi N, et al. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surgical endoscopy*. 2008;22(3):706–716. doi: 10.1007/s00464-007-9472-9
39. Kumar KV, Ugale S, Gupta N, et al. Ileal interposition with sleeve gastrectomy for control of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(12):785–789. doi: 10.1089/dia.2009.0070
40. DePaula A, Stival A, Halpern A, Vencio S. Surgical Treatment of Morbid Obesity: Mid-term Outcomes of the Laparoscopic Ileal Interposition Associated to a Sleeve Gastrectomy in 120 Patients. *Obesity surgery*. 2011;21(5):668–675. doi: 10.1007/s11695-010-0232-x
41. Tinoco A, El-Kadre L, Aquiar L, et al. Short-term and mid-term control of type 2 diabetes mellitus by laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition. *World journal of surgery*. 2011;35(10):2238–2244. doi: 10.1007/s00268-011-1188-2
42. DePaula A, Macedo ALV, Schraibman V, et al. Hormonal evaluation following laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus patients with BMI 20–34. *Surgical endoscopy*. 2009;23(8):1724–1732. doi: 10.1007/s00464-008-0168-6
43. De Paula AL, Stival AR, Macedo A, et al. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21–34 kg/m(2). *Surgery for obesity and related diseases*. 2010;6(3):296–304. doi: 10.1016/j.soard.2009.10.005
44. Kota SK, Ugale S, Gupta N, Modi KD. Laparoscopic ileal interposition with diverted sleeve gastrectomy for treatment of type 2 diabetes. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2012;6(3):125–131. doi: 10.1016/j.dsx.2012.09.014
45. Yang YH, Yan J, Wu YJ, et al. [Impact of sleeve gastrectomy with ileal interposition duodenojejunal bypass operation on lipid metabolism in non-obese type 2 diabetes mellitus patients]. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2013;16(3):273–275.
46. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Annals of surgery*. 2004;239(1):1–11. doi: 10.1097/01.sla.0000102989.54824.fc
47. DePaula AL, Stival A, Halpern A, Vencio S. Thirty-day morbidity and mortality of the laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for the treatment of type 2 diabetic patients with BMI <35: an analysis of 454 consecutive patients. *World journal of surgery*. 2011;35(1):102–108. doi: 10.1007/s00268-010-0799-3
48. Reis CE, Alvarez-Leite JJ, Bressan J, Alfenas RC. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index <35 kg/m2: a literature review. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(4):365–372. doi: 10.1089/dia.2011.0127
49. Inabnet WB. Comment on: prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21–34 kg/m(2). *Surgery for obesity and related diseases*. 2010;6(3):304–305. doi: 10.1016/j.soard.2009.11.005
50. Gagner M. Surgical treatment of nonseverely obese patients with type 2 diabetes mellitus: sleeve gastrectomy with ileal transposition (SGIT) is the same as the neuroendocrine brake (NEB) procedure or ileal interposition associated with sleeve gastrectomy (II-SG), but ileal interposition with diverted sleeve gastrectomy (II-DSG) is the same as duodenal switch. *Surgical endoscopy*. 2011;25(2):655–656. doi: 10.1007/s00464-010-1221-9
51. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity surgery*. 2014;24(1):42–55. doi: 10.1007/s11695-013-1079-8

Корнюшин Олег Викторович

к.м.н., ст.н.с. Института экспериментальной медицины, врач-хирург отделения эндокринологии, ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», врач-хирург клиники факультетской хирургии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Галагудза Михаил Михайлович

д.м.н., профессор, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», профессор кафедры патофизиологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Неймарк Александр Евгеньевич

к.м.н., в.н.с. НИЛ метаболического синдрома Института эндокринологии, ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», доцент кафедры факультетской хирургии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гринева Елена Николаевна

д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии, ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», профессор кафедры факультетской терапии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Бабенко Алина Юрьевна

д.м.н., зав. НИЛ диабетологии Института эндокринологии, ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: [alina\\_babenko@mail.ru](mailto:alina_babenko@mail.ru)