

С.В. Готье

ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова
Минздравсоцразвития России, Москва

Сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия: возможности трансплантологии

В статье представлены возможности трансплантологии в лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа, а также состояние развития трансплантологической помощи пациентам с сахарным диабетом в мире и в России. Приведены результаты многоцентровых исследований влияния сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы и изолированной трансплантации почки на продолжительность и качество жизни пациентов с сахарным диабетом. Описаны собственный клинический опыт сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки, включая хирургическую технику и особенности послеоперационного ведения пациентов, а также результаты научных исследований по изучению влияния трансплантации поджелудочной железы на различные аспекты гомеостаза: динамику показателей активности оксидативного стресса, гипергомоцистеинемии, концентрации рецептора к конечным продуктам гликозилирования (RAGE), маркеров эндокринной функции трансплантата поджелудочной железы.

Ключевые слова: трансплантация почки и поджелудочной железы, сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия.

54

Трансплантология прочно завоевала свое место в решении проблемы лечения осложнений сахарного диабета, и связано это, в первую очередь, с трансплантацией почки больным терминальной хронической почечной недостаточностью, развивающейся в исходе диабетической нефропатии. Несмотря на активно ведущиеся исследования в направлении профилактики этого грозного осложнения диабета и медикаментозной ренопротекции, хроническая почечная недостаточность (ХПН) остается лидирующей причиной смертности больных сахарным диабетом 1 типа во всем мире.

В США и Японии диабетическая нефропатия занимает первое место по распространенности среди всех заболеваний почек (35–40%). В странах Европы больные диабетической нефропатией составляют 20–25% числа пациентов, нуждающихся в гемодиализе [1, 2]. В регионах Российской Федерации, по данным проведенного скрининга осложнений диабета за период 2000–2010 гг., распространенность диабетической нефропатии составила от 20 до 50%, в среднем 43% [1, 3–5]. Листы ожидания трансплантации почки также отражают высокую распространенность диабетической нефропатии. Так, в США в 1999 г. пациенты с диабетической нефропатией состав-

ляли 23% общего числа пациентов в листе ожидания трансплантации почки, в 2011 г. — 31%. За период с 1999 по 2011 гг. количество пациентов с диабетической нефропатией в листах ожидания трансплантации почки увеличилось более чем в 3 раза [6]. В России, по обобщенным данным 31 центра трансплантации за 2011 г., число пациентов с диабетической нефропатией в листах ожидания трансплантации почки составляет 752 человека, с хронической болезнью почек V стадии другой этиологии — 2256 человек. Таким образом, на долю диабетической нефропатии приходится 33%, что совпадает с данными мировой статистики (рис. 1). Приведенные статистические показатели необходимо учитывать при расчете потребности в трансплантации почки, а также поджелудочной железы больным диабетом.

Сахарный диабет принято называть «образом жизни», подчеркивая, что при высоком самоконтроле и компенсации углеводного обмена с помощью инсулинотерапии у больных диабетом максимально снижается риск поздних диабетических осложнений и сохраняется высокое качество жизни, позволяющее пациентам оставаться социально активными. Но иначе обстоит дело с пациентами, у которых уже развилась хроническая почечная недоста-

S.V. Gautier

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy: transplantology potential

The review covers the role of transplantology in treatment of patients with type 1 diabetes and the state of its development in the world and in Russia. The results of major multicenter studies, devoted to the influence of simultaneous kidney and pancreas transplantation and kidney transplantation alone on life expectancy and quality of life of diabetic patients are summarized here. Experience in pancreas-kidney transplantation, gained in Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, is described, including surgical technical and postoperative treatment. Also we perform the results of research work, devoted to the influence of pancreas transplantation on different homeostasis parameters, such as: oxidative stress parameters, homocysteine, receptor for advanced glycation endproduct (RAGE), and markers of endocrine function of pancreas transplant. Key words: pancreas and kidney transplantation, diabetes 1 type, diabetic nephropathy.

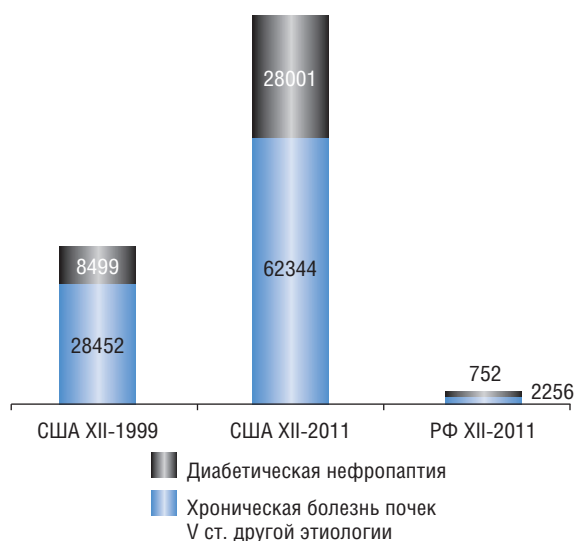


Рис. 1. Больные с диабетической нефропатией в листах ожидания трансплантации почки

точность. В случае развития необратимой стадии диабетической нефропатии прогноз значительно ухудшается. В настоящее время существует несколько вариантов заместительной терапии для больных диабетом с терминальной ХПН. Это, в первую очередь, заместительная почечная терапия диализом или трансплантация почки в сочетании с инсулинотерапией, либо комбинированная трансплантация почки и поджелудочной железы, позволяющая в дальнейшем обходиться без инсулинотерапии. Трансплантация островков Лангерганса может использоваться у пациентов во время трансплантации почки или на фоне диализной терапии, однако она не приводит к состоянию инсулинонезависимости; в настоящее время эффективность данного метода продолжает обсуждаться.

В России вопросы оказания помощи больным сахарным диабетом с терминальной почечной недостаточностью чрезвычайно актуальны. Необходимо учи-

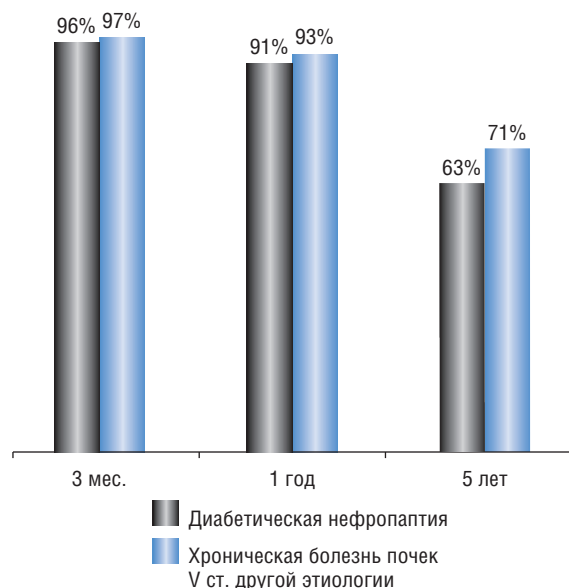


Рис. 2. Выживание реципиентов почки, пересаженной по поводу хронической болезни почек V ст. в исходе диабетической нефропатии

тывать, что обеспечение пациентов заместительной почечной терапией значительно ниже реальной потребности в ней. Летальность пациентов с диабетической нефропатией, находящихся в листе ожидания почки, составляет 10% в год [2, 3, 6]. В России, по данным эпидемиологических исследований, у больных сахарным диабетом, начавших лечение гемодиализом и перитонеальным диализом в 2003 г., выживаемость в течение четырех лет была наиболее низкой среди больных хронической болезнью почек V стадии различной этиологии и составила 50,0 и 47,3%, соответственно [1, 3]. Несмотря на риск, связанный с оперативным вмешательством, и необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии, трансплантация почки позволяет существенно улучшить прогноз пациента: не только увеличить продолжительность жизни, но и повысить ее качество. Для пациентов, получающих заместительную терапию диализом, характерно существенное снижение качества жизни. По данным Европейской группы изучения качества жизни, индекс качества жизни QOL (Quality of Life Index) у этих больных составляет 0,56–0,59, во время как трансплантация почки позволяет улучшить этот показатель до 0,84 (индекс QOL при «абсолютном здоровье» — 1) [7].

Диабетология и нефрология принадлежат к числу «затратных» отраслей здравоохранения. Именно поэтому наряду с развитием терапевтических методов профилактики диабетической нефропатии реализация возможностей трансплантологии в лечении пациентов с диабетической нефропатией на стадии ХПН является перспективной, в том числе и с точки зрения более эффективного использования бюджетных средств, так как экономическая целесообразность трансплантации почки по сравнению с заместительной почечной терапией диализом в настоящее время является доказанной.

По мере улучшения результатов трансплантации почки пациентам с сахарным диабетом логично возник вопрос о целесообразности трансплантации поджелудочной железы с целью защиты трансплантата почки от развития диабетической нефропатии. Сравнение результатов изолированной трансплантации почки у пациентов с диабетической нефропатией и хронической болезнью почек V стадии другой этиологии показало, что в отдаленном периоде показатели выживания пациентов, которым выполнена изолированная трансплантация почки по поводу диабетической нефропатии (63%), несколько ниже выживания пациентов, которым трансплантация почки выполнена по поводу ХПН другой этиологии (71%) [6, 7] (рис. 2).

Одним из объяснений причин выявленных различий является доказанная более высокая отдаленная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в группе больных диабетом после изолированной трансплантации почки, связанная с прогрессированием диабетической макроангиопатии при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена на фоне подкожной инсулинотерапии [8]. Таким образом, трансплантация поджелудочной железы может рассматриваться, с одной стороны, как способ защиты трансплантата почки от диабетической нефропатии, с другой стороны, как способ уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений за счет нормализации метаболических процессов.

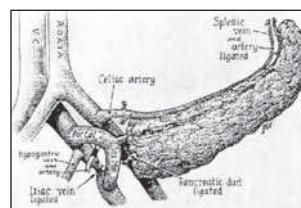
Согласно современным представлениям, выделяют три основные группы показаний к трансплантации поджелудочной железы. Во-первых, при наличии у пациентов с диабетической нефропатией показаний к трансплантации почки целесообразно выставлять показание к одномоментной трансплантации поджелудочной железы

и почки, так как последний вариант операции обеспечивает больше отдаленных преимуществ, а риск оперативного вмешательства и осложнений пожизненной иммуносупрессивной терапии существенно не отличается. Кроме того, прогрессирование поздних осложнений диабета у больных с пересаженной почкой по поводу диабетической нефропатии является показанием к трансплантации поджелудочной железы после трансплантации почки. И, наконец, целесообразность изолированной трансплантации поджелудочной железы является менее очевидной и продолжает обсуждаться. В настоящее время показанием к такой операции может рассматриваться прогрессирование жизнеугрожающих осложнений диабета при отсутствии показаний к трансплантации почки [9].

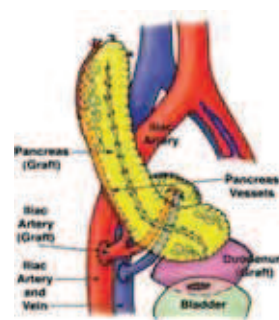
Перспективы трансплантации поджелудочной железы в России можно оценить через призму зарубежного опыта. Так, в США за период 1988–2011 гг. выполнено 25145 трансплантаций поджелудочной железы [6]. Хирургическая техника данной операции включает различные комбинации двух вариантов дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы (в мочевой пузырь или в тонкую кишку) и двух вариантов сосудистых анастомозов трансплантата поджелудочной железы с формированием портального или системного венозного оттока (рис. 3) [9].

В ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России (ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова) за 2010–2011 гг. выполнено

56



William D. Kelly, Richard C. Lillihei; 1966

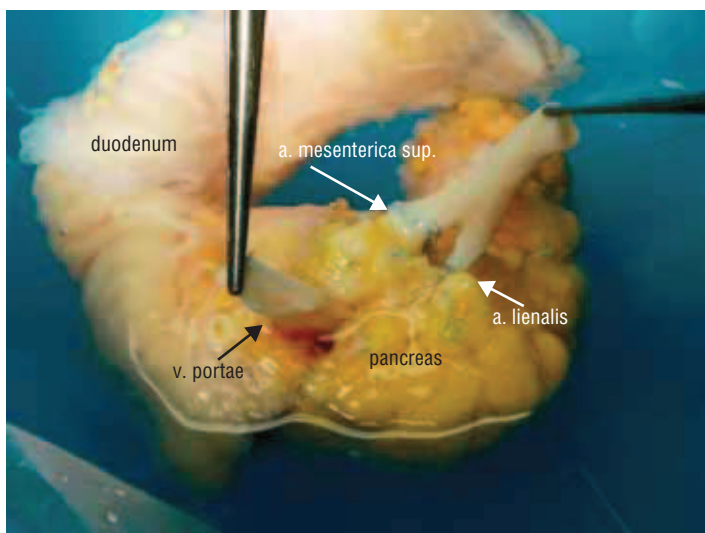
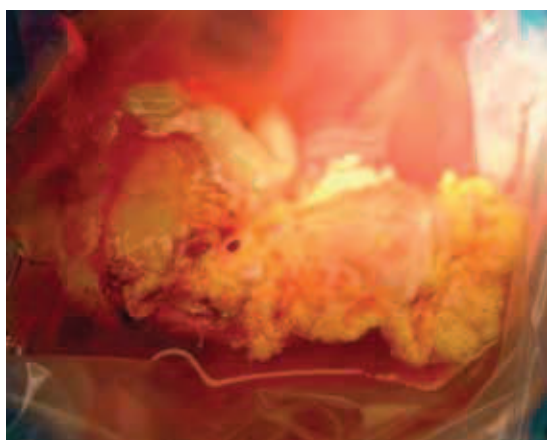


Трансплантация поджелудочной железы в США 1988 – 2011 г.г. – 25 145 операций

Рис. 3. Трансплантация поджелудочной железы: хирургическая техника

14 одномоментных трансплантаций панкреатодуоденального комплекса и почки. Используемая нами хирургическая техника сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы включает имплантацию в брюшную полость, системный венозный отток и дренирование экзокринного секрета в мочевой пузырь. Такой выбор хирургической техники позволяет лучше контролировать течение раннего послеоперационного периода (рис. 4) [10].

Несмотря на относительно небольшое число выполненных операций трансплантаций поджелудочной



n=14

- имплантация в брюшную полость
- системный венозный отток
- дренирование экзокринного секрета в мочевой пузырь

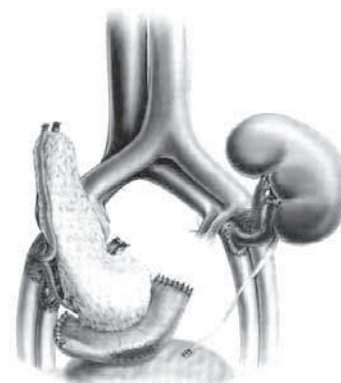


Рис. 4. Одномоментная трансплантация панкреатодуоденального комплекса и почки: хирургическая техника (опыт ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова 2010-2011 г.г.)

Цирроз печени (терминальная стадия) в исходе аутоиммунного гепатита с синдромами печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, цитопении.
Сахарный диабет I типа, тяжелого течения, декомпенсированный, пролиферативная ретинопатия, ангиопатия.



Наблюдение – 18 месяцев: нормальная функция обоих трансплантатов, нормогликемия
ФНЦТИО, 18.05.2010 г.

Рис. 5. Одновременная трансплантация у подростка 17 лет: ортотопическая трансплантация печени + трансплантация панкреатодуоденального комплекса

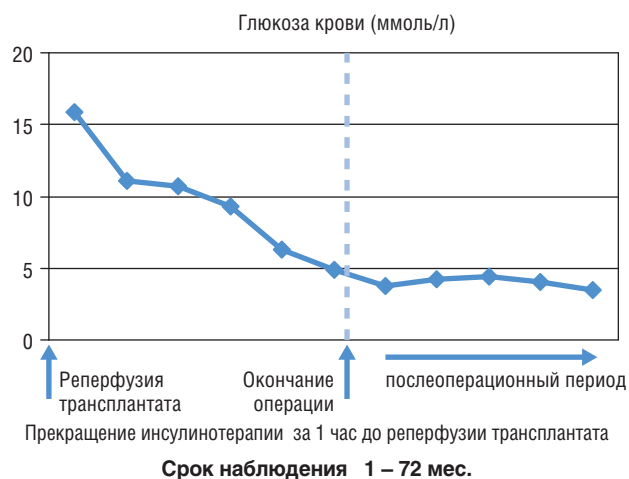
железы, широкий спектр трансплантологических вмешательств, осуществляемых в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова, позволяет выполнять редкие комбинированные операции. В качестве примера можно привести клинический случай одновременной ортотопической трансплантации печени и гетеротопической трансплантации панкреатодуоденального комплекса подростку в возрасте 17 лет (рис. 5). Выбор такой тактики лечения был обусловлен сочетанием двух заболеваний: цирроза печени в исходе аутоиммунного гепатита с синдромами печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, цитопении и сахарного диабета I типа, тяжелого течения, декомпенсированного, осложненного пролиферативной ретинопатией и ангиопатией. Срок

наблюдения за данным пациентом составляет 18 месяцев. В течение всего этого периода отмечается нормальная функция обоих трансплантатов, нормогликемия сохраняется на фоне обычного сбалансированного питания, без введения экзогенного инсулина [11].

Ключевые моменты ведения реципиентов трансплантата поджелудочной железы в ФНЦТИО им. акад. В.И. Шумакова включают: прекращение инсулинотерапии в интраоперационном периоде за 1 час до реперфузии трансплантата, индукцию иммуносупрессии с помощью моноклональных антиCD25 антител, трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию на основе ингибиторов кальциневрина в раннем послеоперационном периоде (такролимус или циклоспорин А), отмену кортикостероидов в течение 6 месяцев после операции. К моменту окончания операции, как правило, наблюдается нормализация уровня сахара в крови, и в дальнейшем нормогликемия сохраняется без необходимости назначения экзогенного инсулина на фоне полноценного сбалансированного питания пациентов (рис. 6) [10, 12].

В нашем центре проводится всестороннее изучение влияния трансплантации поджелудочной железы на различные аспекты гомеостаза пациентов.

Помимо контроля динамики гликемии, у пациентов проводится исследование других показателей компенсации углеводного обмена и эндокринной функции поджелудочной железы. Так, после трансплантации поджелудочной железы отмечалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина по сравнению с исходным уровнем, и через 3 месяца после операции данный показатель состояния углеводного обмена не отличался от такового в контрольной группе здоровых лиц. На рис. 7 представлены результаты изучения функции трансплантата поджелудочной железы с помощью внутривенного глюкозотолерантного теста у пациентки К., 34 лет, через 1 месяц после одновременной трансплантации почки и поджелудочной железы. В ходе теста отмечалось 10-кратное пиковое увеличение концентрации инсулина в крови при сохранении нормальных показателей гликемии. Пик концентрации инсулина и повышения гли-



- Индукция иммуносупрессии: CD 25 МАВ
- Стероиды (отмена в течение 6 мес.)
- Такролимус или Циклоспорин А
- Мофетила микофенолат или микофеноловая кислота

Рис. 6. Динамика гликемии при трансплантации поджелудочной железы

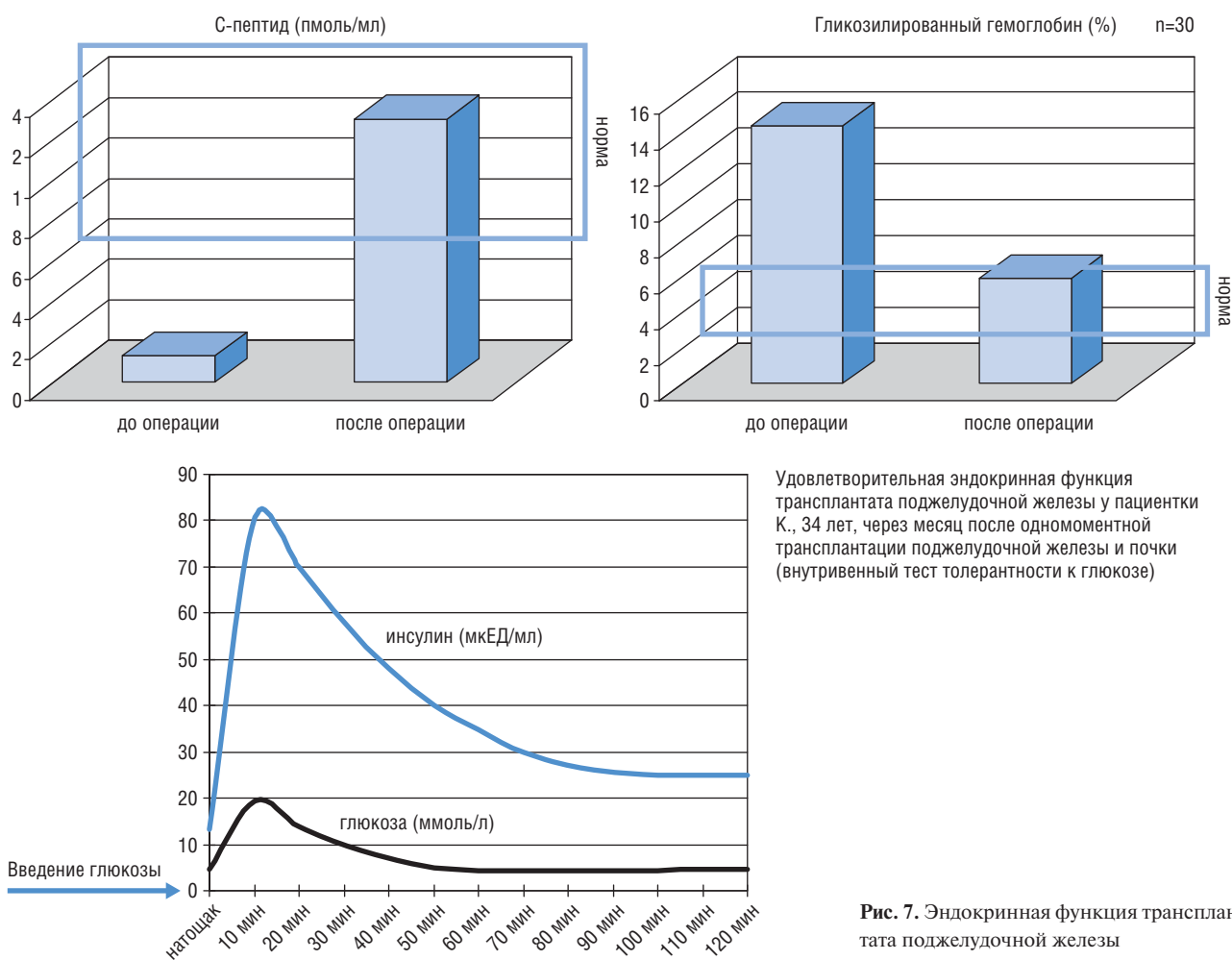


Рис. 7. Эндокринная функция трансплантата поджелудочной железы

кемии пришелся на 5–10-ю минуты теста. Коэффициент ассимиляции глюкозы составил 3,5. На 50-й минуте теста отмечалось возвращение уровня гликемии к исходному, зарегистрированному до внутривенного введения глюкозы. На основании результатов теста толерантности к глюкозе можно сделать заключение о наличии нормальной секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой у реципиентки трансплантата поджелудочной железы.

Уровень С-пептида у пациентов повышался сразу после операции одномоментной трансплантации поджелудочной железы и почки и в отдаленном послеоперационном периоде не отличался от показателей у здоровых лиц. Динамика уровня С-пептида позволяет осуществлять наблюдение за изменениями эндокринного «резерва» трансплантата поджелудочной железы в отдаленном послеоперационном периоде (см. рис. 7). Известно, что для трансплантации поджелудочной железы с системным венозным оттоком характерна периферическая гиперинсулинемия, обусловленная отсутствием эффекта первичного прохождения венозной крови от трансплантата поджелудочной железы через печень. Умеренная гиперинсулинемия, отмечавшаяся у оперированных и наблюдаемых нами пациентов, не сопровождалась нарушением толерантности к глюкозе или нарушениями липидного обмена и, соответственно, рассматривалась как показатель хорошей функции трансплантата, а не фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

На рис. 8 представлена динамика уровня RAGE (receptor for advanced glycation endproduct — рецептор к конечным продуктам гликозилирования) — маркера неферментного гликозилирования белков, позволяющего оценить

степень компенсации углеводного обмена у реципиентов трансплантата поджелудочной железы и почки. Согласно результатам исследования, исходно повышенный уровень RAGE (3788±2066 пг/мл — в группе пациентов с диабетической нефропатией и 791±413 пг/мл — в контрольной группе здоровых лиц) в течение первого месяца после трансплантации снижается до уровня, сопоставимого с таковым у здоровых лиц, и продолжает оставаться в пределах нормальных значений в отдаленном периоде (752±386 пг/мл — через 1 месяц после операции, 836±376 пг/мл — через 5 лет после трансплантации). Известно, что неферментное гликозилирование белков является одним из патогенетических механизмов прогрессирования поздних диабетических осложнений при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена. Таким образом, терапевтической мишенью трансплантации поджелудочной железы становится патогенетическое звено диабетической микроангиопатии.

Учитывая, что на фоне диабета увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний, а хроническая почечная недостаточность сопровождается гипергомоцистеинемией, было проведено исследование уровня гомоцистеина у реципиентов трансплантата поджелудочной железы и почки. Уровень гомоцистеина, значительно повышенный у пациентов с диабетической нефропатией, достоверно снижается уже к концу первого месяца после одномоментной трансплантации поджелудочной железы и почки. Концентрация гомоцистеина находится в прямой корреляционной зависимости от срока после трансплантации, на основании чего можно предполо-

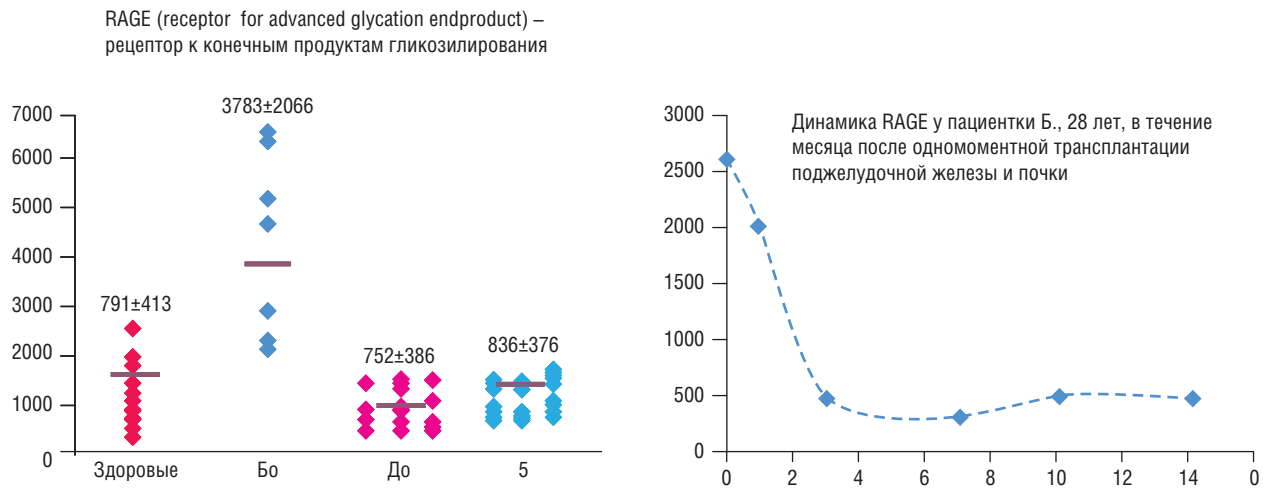


Рис. 8. Снижение уровня биомаркера RAGE после трансплантации поджелудочной железы и почки

жить, что снижение уровня гомоцистеина связано с улучшением его выделения пересаженной почкой (рис. 9).

У реципиентов трансплантата поджелудочной железы были исследованы показатели оксидативного стресса — интегративного патогенетического механизма. После трансплантации поджелудочной железы и почки отмечалось уменьшение напряженности оксидативного стресса: снижение оксидантного и, наоборот, повышение антиоксидантного статуса (см. рис. 9).

Таким образом, состояние пациентов после трансплантации поджелудочной железы и почки характеризуется нормогликемией уже с первых часов после опе-

рации; адекватной секрецией инсулина трансплантатом поджелудочной железы в ответ на углеводную нагрузку и поддержанием нормогликемии натощак без необходимости дополнительного введения инсулина, т.е. адекватным замещением потребности в инсулине с помощью трансплантата поджелудочной железы; нормализацией показателей неферментного гликозилирования белков, снижением уровня гомоцистеина, уменьшением напряженности оксидативного стресса. Все вышеперечисленное позволяет рассматривать трансплантацию почки и поджелудочной железы как оптимальный метод лечения пациентов с

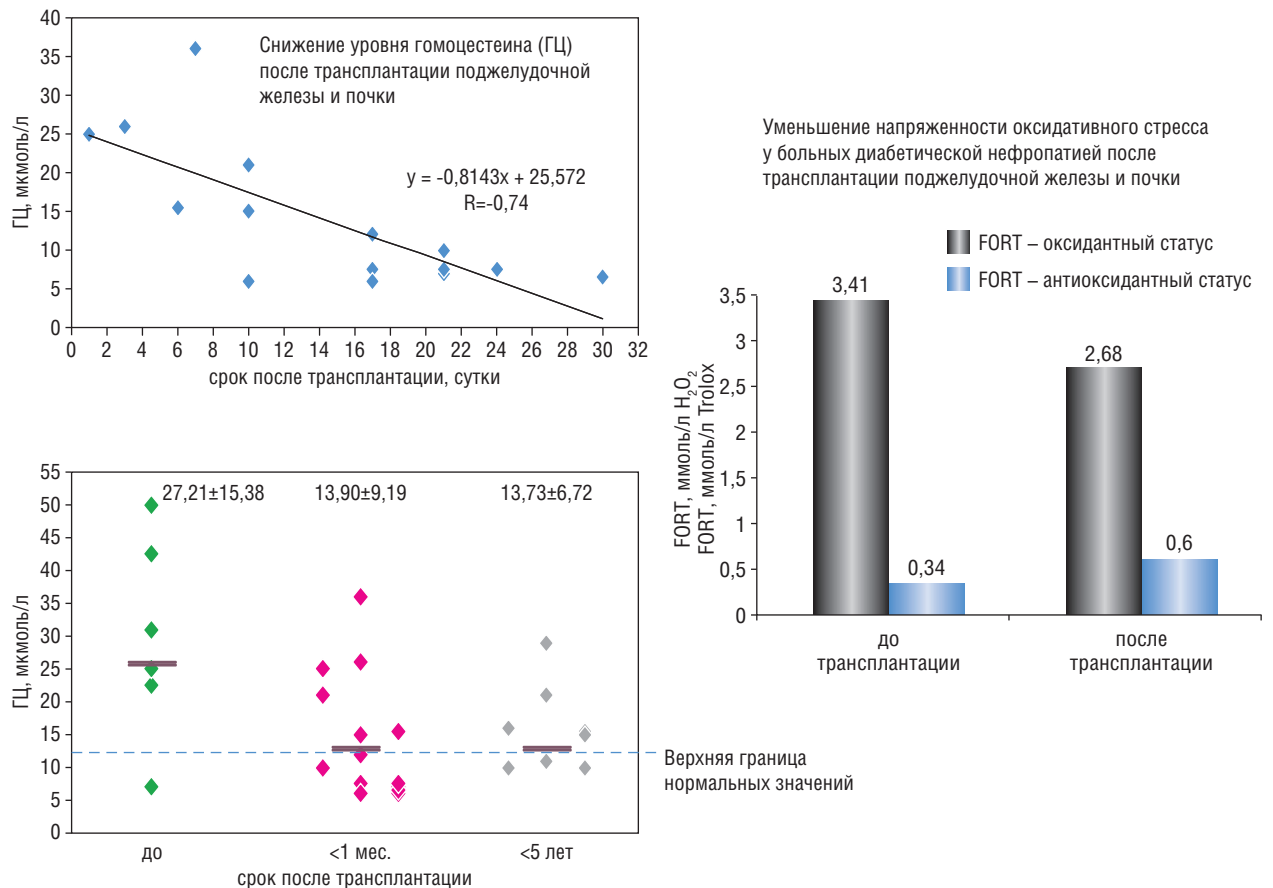


Рис. 9. Динамика уровня гомоцистеина и оксидативного стресса у реципиентов поджелудочной железы и почки

диабетом, осложненным терминальной стадией ХПН. Терапевтическими мишенями трансплантации поджелудочной железы становятся патогенетические механизмы развития микро- и макрососудистых осложнений, за счет чего данный вид лечения обеспечивает хорошие отдаленные результаты. Это доказывают и статистические данные реестра UNOS (United Network for Organ Sharing — Единая сеть по обмену органами). Так, наиболее высокая 10-летняя выживаемость отмечается в группе пациентов после одномоментной трансплантации почки и поджелудочной железы и составляет 71,4%, в то время как 10-летняя выживаемость больных диабетом после трансплантации только почки, выполненной по поводу диабетической нефропатии, составляет 41,1% (рис. 10) [6, 13].

Обобщая мировой и отечественный трансплантологический опыт лечения больных диабетом, необходимо отметить, что трансплантация поджелудочной железы при хронической болезни почек V стадии на фоне диабетической нефропатии является эффективным методом коррекции сахарного диабета у реципиентов почки. Минимальная ориентировочная потребность в трансплантации поджелудочной железы в России — около 1000 операций в год. Для развития данного направления в России необходимы овладение методикой трансплантации поджелудочной железы региональными центрами трансплантации почки; тесный контакт эндокринологов, нефрологов и трансплантологов при отборе потенциальных реципиентов; совершенствование системы органного донорства на основе создаваемой законодательной базы.

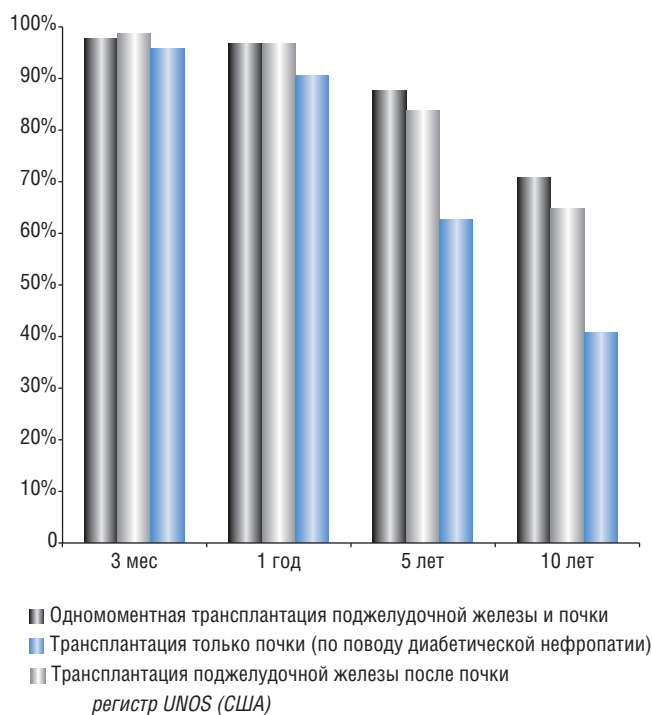


Рис. 10. Выживаемость реципиентов почки и поджелудочной железы в зависимости от типа трансплантации

REFERENCES

- Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabeticheskaya nefropatiya. M.: Universum Publishing. 2000: 240.
- World Health Organisation Report: World Health Statistics 2011. URL: <http://www.who.int>
- Bikbov B.T., Tomilina N.A. Sostoyanie zamestitel'noi terapii bol'nyh s hronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'yu v Rossiiskoi Federacii v 1998–2005 gg. (Otchet po dannym registra Rossiiskogo dializnogo obschestva). *Nefrologiya i dializ*. 2007; 1: 18–73.
- Shestakova M.V., Shamhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.Ya. i dr. Saharnyi diabet i hronicheskaya bolezn' pochek: dostizheniya, nereshennyye problemy i perspektivy lecheniya. *Saharnyi diabet*. 2011; 1: 81–87.
- Sountsov Y.I., Dedov I.I., Shestakova M.V. Screening of diabetes mellitus complications as a method to evaluate the quality of patient care. Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. *FSE Research Centre of Endocrinology*. 2008.
- Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation. *OPTN/SRTR 2010 Annual Data Report*. 2011. URL: <http://www.optn.transplant.hrsa.gov>
- Molnar-Varga M., Molnar M.Z., Szeifert L., Kovacs A.Z. Healthrelated quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58 (3): 444–452.
- Boerner B.P., Shivaswamy V., Desouza C.V., Larsen J.L. Diabetes and cardiovascular disease following kidney transplantation. *Curr Diabetes Rev*. 2011; 7 (4): 221–234.
- Gruessner R.W.G., Sutherland D.E. Transplantation of the Pancreas. *New York: Spring-Verlag*. 2004: 349–380.
- Got'e S.V., Arzumanov S.V., Cirul'nikova O.M. i dr. Opyt sochetannoi transplantacii podjeludochnoi jelezy i pochki pacientam s saharным диабетом 1 типа i terminal'noi hronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'yu / Materialy 5-go Vserossiiskogo s'ezda transplantologov. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2010: 36–37.
- Got'e S.V., Cirul'nikova O.M., Popcov V.N. i dr. Pervyi opyt odnomomentnoi transplantacii pečeni i podjeludochnoi jelezy v Rossii. *Annaly hirurgicheskoi gepatologii*. 2011; 1: 12–14.
- Got'e S.V., Arzumanov S.V., Lur'e Yu.E., Cirul'nikova O.M. Immunosuppressivnaya terapiya pri transplantacii podjeludochnoi jelezy. Immunosuppressiya pri transplantacii solidnyh organov / pod red. S.V. Got'e. M. — Tver': Izdatel'stvo «Triada». 2011. 472 s.
- Gruessner D.B., Sutherland D.E. Pancreas transplant outcomes for United States and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant*. 2005; 19: 433.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Готье Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России

Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, 1
Тел.: (499) 196-18-03, факс (499) 193-87-61
E-mail: infotranspl@rambler.ru