

Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки: за и против

Глазунова А.М., Кварацхелия М.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В статье приведен обзор клинических исследований, посвященных сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки у больных сахарным диабетом 1 типа. Показаны положительные аспекты данной операции, такие как снижение variability гликемии, нормализация уровня гликированного гемоглобина, исчезновение эпизодов гипогликемических состояний, уменьшение прогрессии коронарного атеросклероза и, соответственно, снижение летальности от сердечно-сосудистой патологии. Даны подробные описания рисков и посттрансплантационных осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки, инсулиновая помпа, гликемический контроль, терминальная почечная недостаточность

Simultaneous pancreas-kidney transplantation: Pro et Contra

Glazunova A.M., Kvaratschelia M.V., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V.
Endocrinology Research Centre, Moscow

The review addresses the questions of history, clinical features and outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation in patients with diabetes mellitus type 1. This approach was shown to have positive aspects, such as improvement of glycemic control, rapid normalization and long-term maintenance of glycosylated hemoglobin levels, disappearance of hypoglycemic events, and deceleration of coronary artery disease progression resulted in reduced incidence of cardiovascular mortality. Operative risk and post-transplantation complications are also described in details.

Keywords: diabetes mellitus, simultaneous pancreas-kidney transplantation, insulin pump therapy, glycemic control, end-stage renal disease

XX век стал по-настоящему прорывным в истории диабетологии — были внедрены в практику терапии сахарного диабета (СД) современные технологии (генноинженерный инсулин человека и его аналоги, шприц-ручки, инсулиновые помпы, глюкометры). Особое внимание начало уделяться поиску этиотропного и патогенетического лечения СД 1 типа (СД1) [1].

На протяжении десятилетий проводятся исследования, направленные на возможность замещения утраченной функции β -клеток островков поджелудочной железы (ПЖ), нормальной регуляции углеводного обмена. Можно выделить несколько основных научных направлений: аллогенная трансплантация ПЖ или ее фрагментов, пересадка островков ПЖ, разработка и создание искусственной ПЖ [2].

Первая пересадка ПЖ была произведена докторами Kelly W. и Lillehei R. в 1966 г. в университете Миннесота штата Миннеаполис. Донорский орган был пересажен 28-летней женщине. Несмотря на то, что операция прошла успешно, пациентка скончалась через 3 месяца от легочной эмболии [3]. По официальным данным, к 1 января 1975 г. в мире было уже 15 центров трансплантации ПЖ (47 пересадок; наибольшая продолжительность жизни — 3 года 6 мес). В последующие годы выживаемость больных и функция пересаженного органа были крайне низкими [4]. В 1978 г. Calne R. впервые использовал в клинике циклоспорин А с целью предотвращения реакции отторжения. Одновременно была доказана важнейшая роль HLA-DR-совместимости при трансплантации органов. С внедрением в практику иммуносупрессивных средств реакций отторжения стало практически в 2 раза меньше [5].

Критериями включения пациентов в список для трансплантации только ПЖ были признаны: очень высокая variability гликемии, наличие тяжелой автономной дисфункции или очень низкое качество жизни из-за выраженных осложнений диабета. Выживаемость трансплантата в течение 1-го года, по данным IPTR (International Pancreas Transplant Registry) от 2008 года, составляет около 79% [6].

Изолированную трансплантацию ПЖ в настоящее время в РФ больным СД1 до развития терминальной почечной не-

достаточности (ТПН), как правило, не проводят, так как операционный риск, вероятность отторжения и последствия иммуносупрессивной терапии настолько велики, что существенно снижают ожидаемую продолжительность и качество жизни пациентов. Есть данные, что изолированная пересадка ПЖ может быть независимым фактором риска нарастания почечной недостаточности. В исследовании, проведенном Scalea J.R. и соавт., были проанализированы данные за 14-летний период. В исследовании участвовали 123 пациента после одиночной трансплантации ПЖ. Семи пациентам повторно была пересажена ПЖ, 21 пациент был исключен из исследования ввиду отторжения аллотрансплантата. Среднее время выживания трансплантата составило 3,26 лет (0–11,3 лет). У 17 пациентов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до операции составляла менее 50 мл/мин/1,72 м², у 64 пациентов осталась такой же после трансплантации, у 24 больных составила менее 30 мл/мин/1,73 м². В среднем СКФ до трансплантации была 88,9 мл/мин/1,72 м² против 55,6 мл/мин/1,72 м² после трансплантации ($p < 0,0001$). Снижение СКФ было отмечено у 86 больных. 13 больным с выявленной ТПН требовалась пересадка почечного трансплантата в среднем через 4,36 лет. У 83 больных был эпизод отторжения аллотрансплантата ПЖ. Возможно, данные отрицательные эффекты, выявленные в этом исследовании, связаны с нефротоксическим воздействием иммуносупрессивной терапии, применяемой у этой когорты больных [7]. Однако, по данным исследования Fioretto P. и соавт., было подтверждено с помощью биопсий почечного трансплантата (13 обследуемых после пересадки ПЖ), что повреждения клубочкового аппарата остаются неизменными в течение 5 лет. Более того, происходит постепенный регресс повреждений через 10 лет после одиночной трансплантации ПЖ [8].

Известно, что при длительности СД1 более 25 лет у 25–40% пациентов развивается диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее грозных сосудистых осложнений СД, характеризующееся развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза и приводящее к ТПН. Частота возникновения ДН при СД1 в значительной степени зависит от длительности за-

болевание. По данным европейских исследований, в которых изучалась эпидемиология ДН, микроальбуминурия развивалась через 5 лет от дебюта СД1 у 3–4% больных, через 10 лет — у 20%, через 20 лет — у 34% больных. Частота возникновения более выраженной стадии ДН — стадии протеинурии — достигает 5% через 15 лет от начала диабета, 12–15% — через 20 лет. При длительности диабета более 35 лет, если ДН не развилась, то вероятность ее возникновения не превышает 1% новых случаев в год [9].

Пациенты с СД и прогрессирующей ДН должны быть заранее осведомлены о необходимости заместительной почечной терапии (ЗПТ) (диализ или трансплантация почки) в терминальной стадии почечной недостаточности (при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²). К моменту развития ТПН в организме наступают тяжелые изменения, характерные для уремии, и, несмотря на то, что диализ выводит больного из этого тяжелого состояния и корригирует развившиеся нарушения гомеостаза, прогрессирование почечной недостаточности и ее осложнений он предотвратить не может. Кроме того, длительное лечение гемодиализом может сопровождаться еще и своими характерными осложнениями (как, например, диализный амилоидоз). В итоге пациент остается в состоянии перманентной болезни с постепенно прогрессирующими нарушениями со стороны всех органов и систем, и, в первую очередь, со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленными как имеющейся ТПН, так и самой диализной терапией. По данным многочисленных исследований, трансплантация почки обеспечивает наилучшие отдаленные результаты лечения по сравнению с диализом: она позволяет достичь наиболее высоких показателей выживаемости и улучшения качества жизни больных СД1.

Лист ожидания по пересадке почки продолжает расти с каждым годом, и количество пациентов в листе ожидания значительно превосходит возможности пересадки не только в РФ, но и в странах, где трансплантация органов проводится более активно [2].

В нашей стране додиализная трансплантация почки у больных СД применяется при родственных пересадках и при пересадке трупной почки в стадии ТПН. По данным Шрайер Т. и соавт., выживаемость трансплантата через 3 года в группе додиализных реципиентов составляет 70%, в группе пациентов, получающих гемодиализ, — 60,6% соответственно ($p < 0,05$) [10]. В исследовании Шамаевой Е. и соавт. оценивалось влияние длительности диализного периода в анамнезе на выживаемость реципиентов почки у 105 пациентов с СД1 после трансплантации почки. Длительность диализного периода более 3 лет достоверно снижала выживаемость пациентов: через 5 лет после аллотрансплантации почки выживаемость реципиентов с длительностью диализа 3 и менее лет составляла 84,5% в сравнении с 39,7% при длительности диализного периода более 3 лет ($p < 0,009$) [11]. Большинство сравнений уровня выживаемости пациентов, леченных гемодиализом, перитонеальным диа-

лизом и трансплантацией почки, показало, что статус здоровья пациента перед началом лечения — более важный фактор, который определяет выживаемость, чем модель лечения сама по себе [10]. Соматически сохранные пациенты, непродолжительное время получающие диализную терапию, имеют значительно меньший риск смерти, если впоследствии подвергаются трансплантации, чем те пациенты, которые длительное время получают лечение диализом перед трансплантацией.

В США и странах Европы существует практика, когда при необходимости начала ЗПТ пациенту предлагается на выбор додиализная трансплантация почки (ДТП) или лечение диализными методами уже в стадии ТПН. Сочетанная трансплантация панкреато-дуоденального комплекса и почки (SPK — simultaneous pancreas-kidney transplantation) на сегодняшний день является наиболее радикальным методом лечения ТПН в исходе ДН, рассматриваемым как метод выбора для данной категории больных. Сохранность функциональной активности почек выражена в большей степени после сочетанной пересадки поджелудочной железы и почки, чем после трансплантации только почки [2]. В некоторых регионах США существует политика объединения в общую очередь всех пациентов, ожидающих сочетанную пересадку поджелудочной железы и почки (SPK) с пациентами, ожидающими почечную трансплантацию, тогда как в других регионах существует отдельный список SPK. Время ожидания в списке SPK США, по последним данным, сократилось до 1 года вместо прежних 4–5 лет [10].

После успешной сочетанной трансплантации, вне зависимости от экзогенной инсулинотерапии, в крови определяются нормальные показатели гликемии и в последующем нормальные или почти нормальные показатели гликированного гемоглобина. Эти благоприятные воздействия на регулирование глюкозы являются результатом восстановления функции островков ПЖ. У пациентов восстанавливаются нормальные ответные реакции по выработке инсулина в ответ на пероральное или внутривенное введение глюкозы. Базальные и стимулируемые серологические концентрации инсулина в 2–3 раза превышают норму. Однако эта гиперинсулинемия объясняется как явление инсулинорезистентности, связанное с терапией преднизолоном, но она, возможно, также связана с системным венозным дренажом аллотрансплантата, который позволяет секретированному инсулину не проходить первую деградацию в печени [4, 12].

Восстановление контррегулирующей системы (симпто-адреналовый ответ) после гипогликемии является важнейшим плюсом в терапии больных, у большинства из которых в течение многих лет болезни нарушается чувствительность к гипогликемиям. Исследования реакции контррегулирующей системы при гипогликемических состояниях после долгосрочной пересадки ПЖ (5–19 лет) показали соответствующее увеличение плазменной концентрации глюкагона в ответ на гипогликемию, но субоптимальную реакцию адреналина по срав-

Таблица 1

Характеристики пациентов с IP II, SPK, IAK [16]

Параметры	IP II	SPK	IAK	p
Количество пациентов, n	10	9	7	-
Пол, м/ж	4/6	7/2	2/5	-
Возраст, годы	48,5±6,8	40,5±7,5	42,6±9,6	-
ИМТ, кг/м²	24,9±3,7	23,8±2,3	22,5±1,4	-
Длительность заболевания, годы	26,1±9,6	22,5±7,5	27,5±9,6	-
Длительность использования инсулиновой помпы, годы	6,7±2,9	-	-	-
Выживаемость трансплантата, годы	-	6,1±3,5	1,8±1,3	<0,01
HbA _{1c} %	7,1±0,7	5,2±0,3	5,5±0,3	<0,001

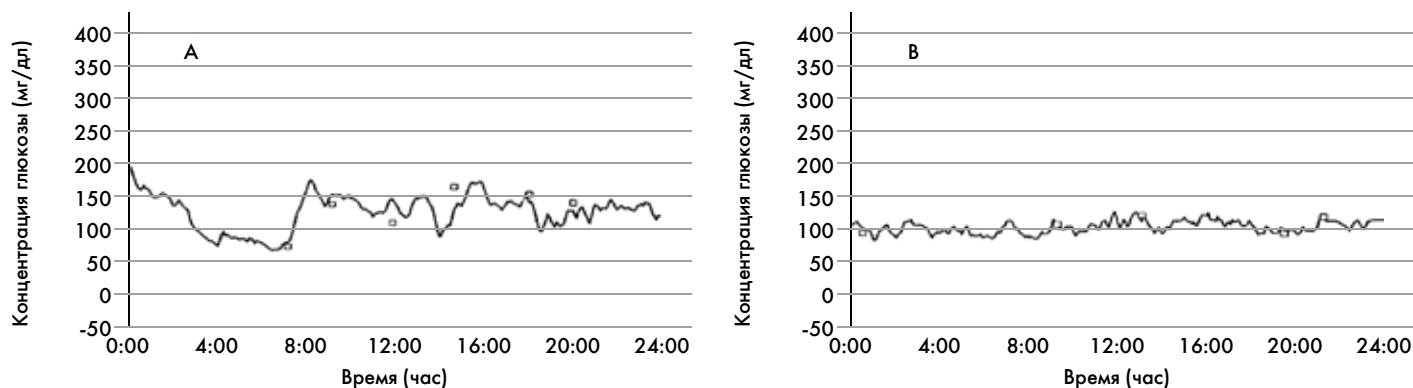


Рис. 1. Гликемический профиль CGMS у пациентов на инсулиновой помпе у IP II (А) и у больных после SPK (В) [16]

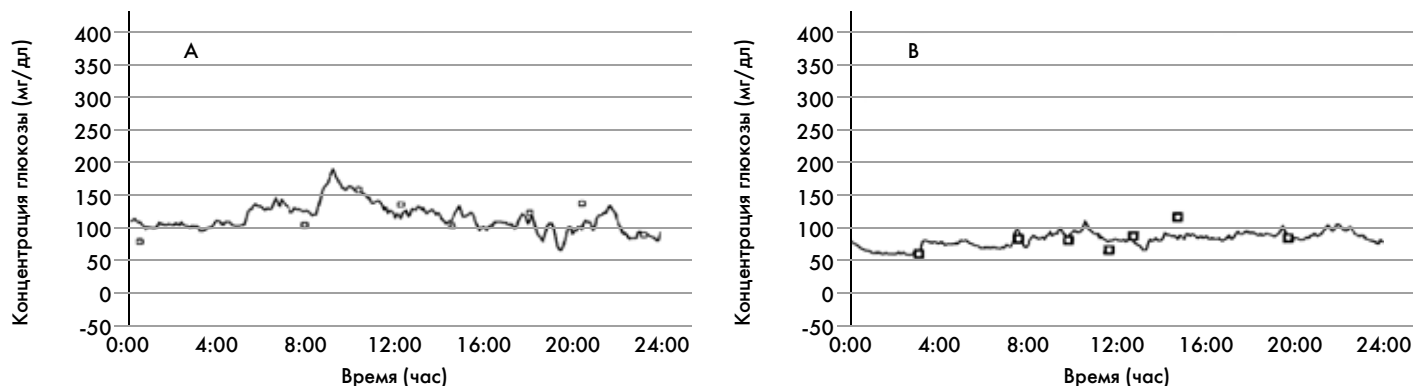


Рис. 2. Гликемический профиль CGMS у пациентов с IAK (А) и у инсулиннезависимых пациентов (В) [16]

нению со здоровой популяцией [12, 13]. Так, в исследовании Rodríguez L.M. и соавт. учитывались ежечасные концентрации глюкозы в течение суток реципиентов после пересадки ПЖ. Следует отметить, что в переходном периоде у 40% обследуемых пациентов возникали эпизоды гипогликемии после приема пищи, которые купировались спонтанно, без какого-либо вмешательства со стороны [14].

По данным нескольких исследований, было выявлено уменьшение вариабельности гликемии у пациентов с СД1, перенесших сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки [15]. В 2002 г. Kessler L. и соавт. сравнили вариабельность гликемии реципиентов нескольких групп: 1) после сочетанной пересадки поджелудочной железы и почки (SPK); 2) с последовательной трансплантацией островков поджелудочной железы после трансплантации почки (IAK – pancreatic islet transplantation after kidney grafting) и 3) пациентов с постоянной внутрибрюшной инфузией инсулина с помощью имплантируемого в брюшную полость дозатора IP II Medtronic Minimed. С 1 марта 1999 г. по 1 июня 2002 г. в исследовании участвовали 10 пациентов, использующих IP II, с $Hb_{1c} < 7,5\%$, 9 пациентов, перенесших SPK, у которых были нормальные гликемические профили после проведенного ОГТТ, и 7 пациентов, которые перенесли последовательную трансплантацию островков поджелудочной железы после пересадки почки (у которых определялся уровень С-пептида в плазме $> 0,5$ нг/мл). Все пациенты с SPK и 4 пациента с IAK не нуждались в инъекциях инсулина. Трем пациентам с IAK требовалось введение экзогенного инсулина, но гораздо в меньшей дозе, чем до трансплантации. Уровень HbA_{1c} был значительно выше у пациентов с IP II, чем у пациентов, подвергшихся пересадке поджелудочной железы и островков поджелудочной железы (табл. 1). 26 пациентам был установлен в амбулаторных условиях аппарат CGMS (Continuous Glucose Monitoring Systems) для контроля гликемии в течение 3 дней. Гликемический профиль оценивался главным образом по концентрации глюкозы, вариабельности, количеству и длительности гипогликемических событий

(ниже 3,3 ммоль/л). По результатам исследования было выявлено, что средняя концентрация глюкозы и вариабельность гликемии в SPK и у пациентов с IAK были значительно ниже, чем наблюдаемые у пациентов на IP II: $5,38 \pm 1,12$ и $5,83 \pm 0,81$ против $7,81 \pm 1,55$ ммоль/л ($p < 0,001$) и $1,40 \pm 0,42$ и $1,32 \pm 0,53$ против $3,47 \pm 1,66$ ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно.

Кроме того, средняя концентрация глюкозы и вариабельность гликемии были сопоставимы в группах между SPK и IAK. Более 3 дней в данных группах отсутствовали выраженные гипогликемические состояния. В общей сложности, $4,12 \pm 1,66$ гипогликемических были зафиксированы в группе IP II и только $0,66 \pm 0,57$ в группе IAK ($p < 0,001$). По продолжительности гипогликемических состояний были дольше по времени в группе IP II по сравнению с IAK: 64 ± 33 против 15 мин в течение дня и 130 ± 62 против 30 ± 27 мин в ночное время (рис. 1, 2). Данное исследование преследовало цель показать, что пересадка островков ПЖ может быть такой же эффективной, как пересадка ПЖ по влиянию на улучшение метаболического контроля и снижение вариабельности гликемии у пациентов с СД1. Кроме того, была определена необходимость улучшения работы инсулиновой помпы IP II по поиску средств обратной связи [16].

Дальнейшие фундаментальные исследования в данном направлении реализовались в создании помпы нового поколения, такой как Paradigm Real-Time 722 с устройством для непрерывного измерения концентрации глюкозы в межклеточной жидкости подкожной жировой клетчатки в режиме реального времени (CGM-RT). При этом данные мониторингования не только отображаются на приборе — помпа предупреждает пользователя о том, что содержание глюкозы в крови вышло из диапазона желаемых значений. Таким образом, пациент получает возможность реагировать на изменения гликемии прежде, чем разовьется серьезная гипер- или гипогликемия. В самых последних моделях (Minimed Paradigm-Veo) реализована возможность самостоятельного реагирования помпы на изменения гликемии (помпа временно отключает подачу

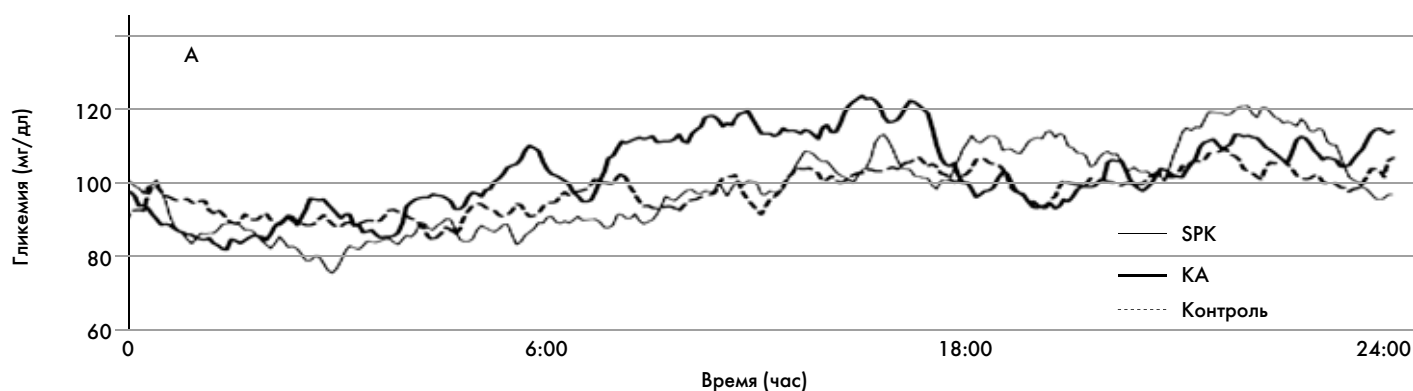


Рис. 3. Гликемический профиль CGMS (24 часа, вариабельность гликемии в SPK, КА и контрольной группах) [14]

инсулина при гипогликемии), таким образом, автоматически частично замыкая контур [17]. Надежды многих исследователей связаны с созданием в скором времени инсулиновой помпы с полной обратной связью.

В исследовании Jenssen T.G. и соавт. из Норвегии, представленном на 47-й ежегодный конгресс Европейской Ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) в Лиссабоне, оценивалось влияние гликемии на функцию и состояние почечного трансплантата у пациентов с СД1, перенесших SPK (трансплантаты получены от трупного донора) и одиночную трансплантацию почки (КА — Kidney alone transplantation) (трансплантат получен от живого донора), более 8 лет назад. Были отобраны 2 группы пациентов — 18 больных с SPK и 16 с КА. Данные группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), получали один и тот же режим иммуносупрессивной терапии. СКФ была вычислена после 6 месяцев и после 8–15 лет после трансплантации. Были проведены пункционные биопсии почечных трансплантатов. По данным исследования, HbA_{1c} составлял $5,7\% (\pm 0,2)$ и $8,3\% (\pm 0,5)$ в группах SPK и КА соответственно ($p < 0,01$); СКФ со временем увеличилась на $4,8 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе SPK и снизилась на $10,3 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе КА ($p < 0,03$). Данные проведенных биопсий выявили утолщение базальной мембраны клубочков на 30% у пациентов с КА: SPK — 295 нм, SK — 380 нм ($p = 0,08$). В итоге была определена лучшая долгосрочная выживаемость почечного трансплантата у пациентов, перенесших SPK, что обуславливает хороший контроль гликемии [18].

В 2010 г. Rodríguez L. и соавт. провели исследование по непрерывному мониторингованию глюкозы у пациентов после SPK и после одиночной трансплантации почки (КА). Цель данного исследования заключалась в сравнении концентраций глюкозы с помощью аппарата CGMS в течение 48 часов у 8 субъектов с СД1, перенесших SPK, 6 — после одиночной трансплантации почки (недиабетического генеза) и 9 здоровых человек. Проведена оценка вариабельности гликемии после SPK и идентификация гипергликемии у реципиентов КА для выявления посттрансплантационного диабета. Средняя концентрация глюкозы была $5,6 \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$ у субъектов, подвергшихся SPK, $5,8 \pm 0,6 \text{ ммоль/л}$ у субъектов с КА и $5,5 \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$ в здоровой контрольной группе. Вариабельность гликемии была выше в группе КА по сравнению с контингентом SPK и здоровыми контрольными группами ($p < 0,0001$). Никаких гипогликемических событий не было отмечено среди этих 3 групп (рис. 3). Результаты соответствуют результатам исследования Kessler L. и соавт. Данное исследование показало, что у пациентов после SPK отсутствует клинически значимая гипогликемия. Однако выраженная гипергликемия, возникающая после приема пищи, отмечалась именно у 6 пациентов КА (более 12 ммоль/л), что, скорее всего, связано с развитием посттрансплантационного диабета ПТД [14].

ПТД является серьезным осложнением у реципиентов, перенесших одиночную трансплантацию почки, влияющим на

снижение выживаемости трансплантата. Критериями диагноза ПТД является гипергликемия, нуждающаяся в фармакологической коррекции. Сообщается о частоте заболеваемости ПТД до 53% после одиночной трансплантации почки [2]. По данным некоторых авторов, терапия иммунодепрессантами является фактором риска развития ПТД в 74%. Глюкокортикоиды, циклоспорин, такролимус, как показали исследования, ухудшали секрецию инсулина и его действие на гликемию. Поэтому дозировки стероидов должны были быть уменьшены до 5 мг/день как можно раньше или быть исключенными полностью. Некоторые данные свидетельствуют, что целевые показатели дозы такролимуса должны были быть поддержаны на уровне менее 10 нг/мл. Однако такая маленькая дозировка препаратов была не всегда эффективна в отношении профилактики отторжения трансплантата. Ранняя идентификация отсутствия толерантности к глюкозе может быть полезной для предотвращения прогрессирования нарушения углеводного обмена. Нами не найдены рандомизированные исследования, оценивающие безопасность и эффективность режимов сахароснижающей терапии у пациентов с ПТД с учетом взаимодействия с иммуносупрессантами, необходимость которых очевидна. В проспективном исследовании развитие ПТД у реципиентов КА повышало вероятность развития острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и внезапной смерти [14, 19, 20, 21].

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее распространенной причиной летальности у пациентов с СД. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин в 2–3 раза, а у женщин в 3–5 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Повышение уровня глюкозы плазмы сопровождается перманентным нарастанием сердечно-сосудистой заболеваемости. Больные СД часто имеют многосудистое диффузное поражение коронарных артерий, сниженный вазодилатационный резерв, пониженную фибринолитическую активность, повышенную агрегационную способность тромбоцитов, автономную дисфункцию и диабетическую кардиомиопатию. Формирование нестабильных атеросклеротических бляшек, характерных для СД, ведет к повышенному риску развития у них острого коронарного синдрома [22].

В 2002 г. Lukema J. и соавт. было проведено исследование по влиянию сочетанной пересадки ПЖ и почки на прогрессирование коронарного атеросклероза. Цель данного исследования состояла в том, чтобы сравнить прогрессию коронарного атеросклероза у больных с функционирующим и не функционирующим трансплантатом ПЖ (отсутствие функции трансплантата определялась как потребность повторного использования экзогенного инсулина) после SPK. Кроме того, проверялась возможность при нормализации уровня глюкозы крови после SPK уменьшения прогрессии коронарного атеросклероза у пациентов с СД1 и, таким образом, улучшения прогноза выживаемости. Проводилась коронарная ангиография до и после трансплантации с диапазоном 2–5,5 лет (требование: проведение через каждые 2 года). Сравнивались больные с функционирующим ($n = 26$)

Таблица 2

Преимущества и недостатки сочетанной трансплантации ПЖ и почки

Преимущества	Недостатки
1. Уменьшение вариабельности гликемии 2. Восстановление ответной реакции на гипогликемию (восстановление контррегулирующей системы) 3. Нормализация HbA_{1c} 4. Выживаемость реципиентов выше, чем после одиночной трансплантации почки 5. Выживаемость почечного трансплантата выше, чем после одиночной трансплантации почки 6. Отсутствие прогрессирования коронарного атеросклероза	1. Обширное хирургическое вмешательство 2. Послеоперационные осложнения (интраабдоминальные инфекции, абсцессы, сосудистый тромбоз трансплантата, несостоятельность анастомоза между протоком железы и мочевым пузырем, гематурии, инфекции мочевого пузыря, стриктуры уретры) 3. Присоединение вирусной и бактериальной инфекции ввиду приема иммуносупрессивной терапии

и нефункционирующим ($n=6$) трансплантатом ПЖ после SPK. Во время наблюдения после SPK средний уровень глюкозы был значительно хуже у больных без действующего трансплантата ПЖ: 11,3 ммоль/л против 5,9 ммоль/л ($p=0,03$), несмотря на оптимальное консервативное лечение гликемии у пациентов с отказом трансплантата поджелудочной железы. Измерения HbA_{1c} выдавали результаты соответственно данным гликемических профилей. Коронарное дерево было разделено на 13 сегментов согласно классификации Американской ассоциации кардиологов, исключая заднебоковые ответвления. Определение ангиографических результатов оценивалось по изменению среднего диаметра сегмента (MSD – mean segment diameter) для выявления прогрессирования диффузного коронарного атеросклероза и минимального диаметра обструкции (MOD – minimum obstruction diameter) для оценки степени центрального коронарного атеросклероза. Прогрессия диффузного коронарного атеросклероза MSD составляла 0,024 мм/год у больных с функционирующим трансплантатом ПЖ, по сравнению с больными, которые потеряли трансплантат – 0,044 мм/год. Увеличение диаметра центрального атеросклероза (MOD – обструкция коронарной артерии) составляло 0,037 мм/год у больных с функционирующим трансплантатом ПЖ по сравнению с 0,061 мм/год у больных с потерянной функцией трансплантата ПЖ. Регресс атеросклероза встречался у 38% пациентов с функционирующим трансплантатом ПЖ по сравнению с отсутствием какого-либо регресса атеросклеротических бляшек у пациентов с потерянной функцией ПЖ (0%). Поэтому, хотя пересадка ПЖ сопряжена с повышенными послеоперационными рисками для здоровья пациента, нормализация уровней гликемии после SPK может действительно уменьшить прогрессию атеросклероза у пациентов с СД1 и таким образом улучшить исход болезни [23, 24].

Однако, несмотря на иммуносупрессивную терапию, со временем инсулинпродуцирующая функция пересаженной ПЖ утрачивается (вероятно, вследствие активации аутоиммунитета, развития инсулита донорских островков Лангерганса и прогрессивной гибели всей популяции донорских β -клеток), и пациенты вновь начинают постепенно вводить инсулин. Но в настоящее время хирургическая техника пересадки ПЖ и методы иммуносупрессивной терапии позволяют обеспечить выживаемость аллотрансплантата ПЖ в SPK через 1 год после операции до 85% [7].

Операция по сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки характеризуется сложным послеоперационным периодом и чревата серьезными осложнениями, развивающи-

мися в результате обширного хирургического вмешательства. Так, послеоперационные осложнения, приводящие к релапаротомии, встречаются в 30% случаев, причинами которых являются: интраабдоминальные инфекции, абсцессы, сосудистый тромбоз трансплантата, несостоятельность анастомоза между протоком железы и мочевым пузырем, гематурии, инфекции мочевого пузыря, стриктуры уретры. У пациентов наблюдается, примерно в 15% случаев, высокая частота потери трансплантата ПЖ из-за технических проблем, инфекционных осложнений. Осложнения, связанные с постоянным приемом иммуносупрессивной терапии, включают бактериальные и вирусные инфекции (особенно часто проявляется цитомегаловирусная инфекция). По данным Robertson R. и соавт., летальность после SPK составляла ~7% спустя 3 года после трансплантации (большинство смертельных случаев были обусловлены сердечно-сосудистой патологией) [4].

Таким образом, SPK высокоэффективна для нормализации вариабельности гликемии, улучшает показатели долгосрочной выживаемости почечного трансплантата, уменьшает прогрессирование коронарного атеросклероза и, соответственно, снижает смертность от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД1. Но, несмотря на это, при проведении данной операции должны быть взвешены все аспекты отношения риска/пользы (табл. 2). Для клинициста важно знать, какой вариант трансплантации может быть подходящим для конкретного пациента, и рекомендован ему. Для больного с потенциально имеющимся живым донором почки может возникнуть выбор между преимуществом нормогликемии, которая может быть достигнута в случае сочетанной трансплантации, с одной стороны, и увеличением времени ожидания пересадки, а также рисков, связанных с более обширным оперативным вмешательством, с другой. Следует учитывать, что современные методы инсулинотерапии предлагают альтернативный вариант улучшения метаболического контроля и уменьшения риска сердечно-сосудистой патологии для пациентов с ТПН при СД1, который представляет собой одиночную трансплантацию почки и применение помповой инсулинотерапии. При данном методе можно попробовать приблизиться к тем же положительным результатам, что и при SPK, но с меньшим риском посттрансплантационных осложнений, хотя у пациента сохраняется зависимость от систематического введения инсулина посредством инсулиновой помпы и более высокий риск гипогликемических состояний.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Литература

1. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (планарная лекция) // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6–13.
2. Кварацхелия М.В. Сочетанная или изолированная трансплантация поджелудочной железы и почки в терминальной стадии диабетической нефропатии // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 76–81.
3. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанов Е.М. Современные аспекты трансплантации островков поджелудочной железы при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 34–42.
4. Robertson R., Davis C., Larsen J., Stratta R., and Sutherland D. E.R. Pancreas and Islet Transplantation for Patients With Diabetes // Diabetes Care. – 2000. – V. 16. – P. 112.

5. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е. Тареевой. – М.: Медицина, 2000. – 2-е изд., перераб. и доп. – С. 658–678.
6. Gruessner A.C., Sutherland D.E. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR // Clinical Transplantation. – 2008. – P. 45–56.
7. Scalea J.R., Butler C.C., Munivenkatappa R.B., Nogueira J.M., Campos L., Haririan A., Barth R.N., Philopophe B., Bartlett S.T., Cooper M. Pancreas transplant alone as an independent risk factor for the development of renal failure: a retrospective study // Transplantation. – 2008. – V. 27. – P. 89–94.
8. Fioretto P., Caramori M.L., Maurer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007 // Diabetologia Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism. – 2008. – V. 51. – P. 1347–1355.
9. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 36–38.
10. Шраер Т.И., Сальмайер А.А., Пиминова Т.А., Резник Я.Л., Глєбова Ю.Б., Луценко О.В., Чеснокова Л.Д., Галковский Н.К. Додиагностическая трансплантация трупной почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – № 3. – С. 56–62.
11. Шамаева Е.Н., Шестакова М.В., Ким И.Г., Сполярев Е.С., Томина Н.А. Трансплантация почки – оптимальное лечение больных сахарным диабетом 1 типа с терминальной почечной недостаточностью // Тер. архив. – 2007. – № 6. – С. 40–44.
12. Barrou Z., Seaquist E.R., Robertson R.P. Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia // Diabetes. – 1944. – V. 43. – P. 661–667.
13. Bolinder J., Wahrenberg H., Linde B., Tydun G., Groth C-G., Istman J. Improved glucose counterregulation after pancreas transplantation in diabetic patients with unawareness of hypoglycemia // Transplant Proc. – 1991. – V. 23. – P. 67–69.
14. Rodriguez L.M., Knight R.J., and Heptulla R.A. Continuous Glucose Monitoring in Subjects After Simultaneous Pancreas-Kidney and Kidney-Alone Transplantation // Diabetes Technol Ther. – 2010. – V. 12 (5). – P. 347–351.
15. Wiseman A.C. The Role of Kidney-Pancreas Transplantation in Diabetic Kidney Disease // Curr. Diab. Rep. – 2010. – V. 10 (5). – P. 385–391.
16. Kessler L., Passemard R., Oberholzer J., Benhamou P.Y., Bucher P., Toso C., Meyer P., Penfornis A., Badet L., Wolf P., Colin C., Morel P., Pinget M. Reduction of Blood Glucose Variability in Type 1 Diabetic Patients Treated by Pancreatic Islet Transplantation // Diabetes Care. – 2002. – V. 25. – P. 12.
17. Филиппов Ю.И., Пекарева Е.В., Майоров А.Ю. Некоторые аспекты помповой инсулинотерапии и непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени (ответ на письмо Е.Д. Горбачева) // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 119–124.
18. Jenssen T.G., Lindahl J.P., Reinholdt F., Hestvaag H., Stranda A., Kolset S.O., Hartmann A. Simultaneous kidney and pancreas transplantation, compared to hyperglycaemia, improves long-term (>8 yrs) outcome in the transplanted kidney // Diabetologia Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism. – 2011. – V. 54. – P. 2417–2420.
19. Rodrigo E., Fernández-Fresnedo G., Valero R., Ruiz J.C., Piñera C., Palomar R., González-Cotorruelo J., Gómez-Alamillo C. and Arias M. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation: Risk Factors // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – V. 17. – P. 291–295.
20. Hornum M., Jorgensen K. A., Hansen J. M., Nielsen F.T., Christensen K.B., Mathiesen E.R., Rasmussen B.F. New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in Denmark // CJASN. – 2010. – V. 5. – P. 709–716.
21. Montori V.M., Basu A., Erwin P.J., Velosa J.A., Gabriel S.E., and Kudva Y.C. Posttransplantation Diabetes. A systematic review of the literature // Diabetes Care. – 2002. – V. 25. – P. 583–592.
22. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритм диагностики, профилактики и лечения / Пособие для врачей, под ред. И.И. Дедова. – М., – 2007. – С. 4, 8–9.
23. Jukema J.W., Smets Y.F.C., van der Pijl J.W., Zwinderman A.H., Vliegen H.W., Ringers J., Reiber J.H.C., Herman H., Lemkes P.J., Ernst E. van der Wall, and de Fijter J.W.. Impact of Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation on Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With End-Stage Renal Failure due to Type 1 Diabetes // Diabetes Care. – 2002. – V. 25. – P. 906–911.
24. Kazory D.D., Chalopin J.M. Posttransplant diabetes mellitus and atherosclerotic events in renal transplant recipients: a prospective study // Transplantation. – 2005. – V. 79. – P. 438–443.

Глазунова Александра Михайловна клинический ординатор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва.

E-mail: glazunova.alex@yandex.ru

Кварацхелия Малхаз Викторович к.м.н., врач отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шамхалова Минара Шамхаловна д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Шестакова Марина Владимировна член-корр. РАМН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва