

# Сочетанная или изолированная трансплантация поджелудочной железы и почки в терминальной стадии диабетической нефропатии

Кварацхелия М.В.

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

*В обзоре представлен анализ разных вариантов трансплантации поджелудочной железы и почки при терминальной почечной недостаточности в исходе диабетической нефропатии, приведенный в современной зарубежной литературе. Сочетанную пересадку поджелудочной железы и почки, по данным большинства наблюдений, следует считать методом выбора у данной категории больных. При функционирующем трансплантате поджелудочной железы указанный вариант пересадки обеспечивает максимальную сохранность почечного трансплантата и выживаемость реципиента. Альтернативой сочетанной пересадке можно считать изолированную трансплантацию почки от живого донора с последовательной пересадкой поджелудочной железы. При изолированной пересадке почки от трупного донора показатели выживаемости трансплантата и реципиента наиболее низкие.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, трансплантация, поджелудочная железа, островки, почки.

## Combined or isolated transplantation of pancreas and kidney at the terminal stage of diabetic nephropathy

Kvaratskhelia M.V.

Endocrinological Research Centre, Moscow

*This review of current foreign literature is focused on the analysis of different variants of pancreas and kidney transplantation in patients with terminal renal insufficiency resulting from diabetic nephropathy. Most authors consider combined pancreas and kidney transplantation to be the method of choice for patients with this pathology. Given the adequately functioning pancreas implant, this operation ensures excellent engagment of the kidney implant and survival of the recipient. An alternative method is isolated transplantation of a kidney from a live donor with subsequent transplantation of the pancreas. Isolated transplantation of a cadaveric kidney results in transplant and recipient.*

**Key words:** diabetes mellitus, transplantation, pancreas, islets, kidneys

Несмотря на внедрение современных технологий в практику терапии сахарного диабета (СД) (генноинженерный инсулин человека и его аналоги, шприц-ручки и инсулиновые помпы, глюкометры), вопросы строгой компенсации углеводного обмена и предупреждение развития сосудистых осложнений диабета остаются актуальными. Установлено, что для уменьшения частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний, их стабилизации и профилактики необходима строгая компенсация углеводного обмена, близкая к нормогликемии, а также сохранение нормальных показателей липидного обмена и артериального давления. Достижение перечисленного на протяжении длительного времени сопряжено с высоким риском частых гипогликемий, которые могут быть причиной летального исхода. Именно этим объясняется стремление разработать такие методы лечения СД, которые предполагали бы достижение целевых установок по компенсации углеводного и липидного обмена при отсутствии гипогликемии, что может быть достигнуто только применением технологий, предусматривающих наличие нормальной обратной связи регуляции углеводного обмена, что имеет место у здорового человека.

На протяжении десятилетий проводятся исследования, направленные на возможность замещения утраченной функции островков поджелудочной железы, восстановления функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и нормальной регуляции углеводного обмена. Научные исследования проводятся по нескольким направлениям: аллогенная трансплантация поджелудочной железы или ее фрагментов; пересадка островков поджелудочной железы, полученных от аллогенного или ксеногенного донора; разработка и создание искусственной поджелудочной железы.

По данным Международного регистра по трансплантации поджелудочной железы (IPTR — International Pancreas Transplant Registry), из более чем 23 000 зарегистрированных в мире пере-

садок поджелудочной железы 75% было проведено в США и 23% — в Европе. Одной из возможных причин такого расхождения может быть неполнота базы данных: IPTR находится в тесном контакте с объединенной сетью по обеспечению донорскими органами США (UNOS — United Network for Organ Sharing), и обмен информацией о пересадках, производимых в США, для него является обязательным, в отличие от регистров других стран. Другими факторами, обуславливающими различие, могут быть вопросы донорства трупных органов, активность использования разных органов от одного трупного донора, критерии включения в лист ожидания [1–2].

Возможными вариантами трансплантации органов, применяемыми в клинической практике для пациентов с СД 1 типа (СД1), осложненным диабетической нефропатией (ДН) в терминальной стадии почечной недостаточности (ПН), являются: сочетанная пересадка поджелудочной железы и почки (SPK — simultaneous pancreas-kidney transplantation), пересадка только почки от живого донора (LDKA — living donor kidney transplant alone) или пересадка только трупной почки (DDKA — deceased donor kidney transplant alone), а также последовательная пересадка поджелудочной железы на фоне функционирующего почечного трансплантата (PAK — pancreas-after-kidney transplant) [3]. Сочетанная трансплантация панкреато-дуоденального комплекса и почки (SPK) на сегодняшний день является наиболее радикальным методом лечения терминальной ПН (ТПН) в исходе ДН, рассматриваемым Американской диабетической ассоциацией 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. Сообщается также о снижении смертности пациентов после сочетанной пересадки поджелудочной железы и почки по сравнению с диализными больными в листе ожидания по пересадке трупной почки [4].

Наиболее частым показанием к пересадке поджелудочной железы при СД1 является развитие ПН и, следовательно, при этом производится сочетанная пересадка одновременно с почкой. У некоторых пациентов производится изолированная пересадка поджелудочной железы, хотя считается, что ее результаты хуже, чем при сочетанном варианте трансплантации. Что касается преимуществ в выживаемости реципиентов при последовательной пересадке поджелудочной железы на фоне функционирующего трансплантата почки (РАК) по сравнению с изолированной трансплантацией поджелудочной железы (РТА — Pancreas Transplant Alone), данные остаются противоречивыми [5–9].

В ряде европейских стран (Дания, Финляндия) при лечении пациентов с СД1 и ТПН предпочтение отдается пересадке только почки на фоне максимальной оптимизации инсулинотерапии, так как считается, что сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки сопряжена с относительно более высокими рисками осложнений. Показатели выживаемости реципиентов при изолированной трансплантации только почки, по данным регистров этих стран, выше [10–11].

Хотя пересадка поджелудочной железы (сочетанная или изолированная) проводится в первую очередь пациентам с СД1, в США примерно в 7% случаев сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки проводится пациентам с СД2 типа (СД2) [12].

По данным нескольких больших одноцентровых и многоцентровых исследований по сравнению исходов разных вариантов пересадки, выявлено преимущество в выживаемости реципиентов при сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки по сравнению с реципиентами только почки. Однако при анализе баз данных регистров (OPTN/UNOS — Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing) результаты оказались противоречивыми [13–15]. У пациентов с СД1 в терминальной стадии ПН, согласно анализу баз данных OPTN/UNOS, предпочтение следует отдавать пересадке почки от живого донора (LDKA), особенно потому, что данный вид пересадки был связан с более низким риском потери трансплантата и смертности реципиентов. В случаях, когда нет потенциального живого донора почки, сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки (SPK) является предпочтительной по сравнению с пересадкой трупной почки [3]. Следует отметить, что отчетливо выявляемое снижение риска смертности у реципиентов через 3 месяца после трансплантации при сочетанной пересадке поджелудочной железы и почки по сравнению с диализными пациентами в листе ожидания является менее выраженным при последовательной трансплантации поджелудочной железы (РАК) или при пересадке только почки [5, 6, 9].

Анализ баз данных OPTN/UNOS показал, что у пациентов с СД1 в терминальной стадии ПН сочетанная трансплантация (SPK) ассоциирована с более высокими показателями выживаемости трансплантата почки и реципиента по сравнению с исходами пересадки трупной почки. Однако, при сопоставлении исходов сочетанной трансплантации и пересадки почки от живого донора (LDKA), показатели выживаемости были сравнимы [16–18].

Учитывая высокую смертность больных, ожидающих пересадки, а также то обстоятельство, что пересадка почки от живого донора (LDKA) с наибольшей вероятностью позволяет минимизировать диализное время, NKF (National Kidney Foundation) рекомендовал LDKA как метод выбора у пациентов с СД1 в терминальной стадии ПН с потенциальным живым донором почки [19, 20].

На материале баз данных OPTN/UNOS был проведен сравнительный анализ выживаемости реципиентов и почечного трансплантата при сочетанной пересадке (SPK), пересадке почки от живого донора (LDKA) и пересадке почки от трупного

донора (DDKA) [3]. Были отобраны данные о пациентах с СД1 в возрасте 20–59 лет, которым с 2000 по 2007 гг. впервые была пересажена почка. Среди 11 362 больных из исследуемой популяции 5352 (47,1%), 3309 (29,1%) и 2701 (23,8%) была проведена сочетанная трансплантация (SPK), трансплантация почки от живого донора (LDKA) и пересадка трупной почки (DDKA) соответственно. В случае сочетанной трансплантации доноры были моложе ( $26 \pm 10$  лет), чем при трансплантации почки от живого донора ( $40,8 \pm 10,6$  лет). Среди живых доноров преобладали женщины (59,8%) и было меньше афроамериканцев. Индивидов с диабетом, артериальной гипертензией (АГ) и уровнем креатинина в сыворотке более 1,5 мг% в группе трансплантации почки от живого донора практически не было, при сочетанной трансплантации их было мало, значительно чаще они встречались при трансплантации трупной почки. Реципиенты при сочетанной трансплантации также были моложе по сравнению с реципиентами почки от живого донора и имели меньшую предрасположенность к сопутствующим заболеваниям (АГ, сердечные и цереброваскулярные заболевания, ожирение). Время в листе ожидания и продолжительность диализа были меньше у реципиентов почки от живого донора по сравнению с реципиентами почки от трупного донора. Приоритетная (без диализа) трансплантация отмечалась чаще при пересадке почки от живого донора по сравнению с сочетанной трансплантацией или при пересадке трупной почки. При сочетанной трансплантации встречалось больше HLA-несовместимых трансплантатов по сравнению с пересадкой почки от живого донора или трупной почки. Отсроченная функция трансплантата почки отмечалась реже всего при пересадке почки от живого донора. Частота отторжения трансплантата почки через 1 год была больше при сочетанной трансплантации, чем при пересадке почки от живого донора, хотя функция почек по клиренсу креатинина в данных группах не различалась. Но в группе реципиентов трупной почки исход раннего посттрансплантационного периода был хуже и частота выявляемости первично не функционирующего трансплантата или отсроченной функции трансплантата была выше, чем во всех остальных. Время госпитализации было больше всего при сочетанной трансплантации. Хотя выживаемость почечного трансплантата была несколько лучше при пересадке почки от живого донора, чем при сочетанной трансплантации, статистически значимой разницы в выживаемости реципиентов в обеих группах при длительном наблюдении (более чем 72 мес.) не было. При этом пересадка трупной почки была ассоциирована с наиболее низкой выживаемостью почечного трансплантата и реципиентов по сравнению с двумя другими группами при наблюдении более 72 мес. Некоторые преимущества в выживаемости трансплантата при пересадке почки от живого донора частично могут быть объяснены такими факторами, как сокращение времени пребывания на диализе, более высокая частота приоритетной трансплантации (пересадка до диализа), более высокая пропорция доноров и реципиентов, не являющихся афроамериканцами, короткое время холодовой ишемии трансплантата, более низкие терминальные значения креатинина у донора, большее совпадение по HLA-антигенам [19, 21, 22]. По данным других наблюдений, статистически значимой разницы в выживаемости между реципиентами при пересадке почки от живого донора и при сочетанной трансплантации (SPK) также не отмечено. По сравнению с реципиентами при сочетанной трансплантации, у реципиентов почки от живого донора отмечались факторы повышенного риска, такие как старший возраст донора и реципиента, более высокая частота сопутствующих заболеваний, включая сердечную патологию [23, 24]. После коррекции указанных и других факторов, потенциально влияющих на многофакторный анализ, пересадка почки от живого донора была ассоциирована с более высокой выживаемостью по сравнению с сочетанной трансплантацией. Такой результат частично может

быть объяснен более сложным характером самой процедуры сочетанной трансплантации (СПК) с более высоким риском инфаркта миокарда, инфекции и острого отторжения трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде [25].

Высокая смертность реципиентов была наиболее значительной причиной потери трансплантата при пересадке трупной почки по сравнению с другими видами трансплантации. После многофакторного анализа разницы в отношении выживаемости трансплантата или реципиента при сочетанной трансплантации или пересадке трупной почки не было, в отличие от расхождения, наблюдаемого при отсутствии коррекции. Вероятно, популяции реципиентов при сочетанной трансплантации и трупной почки являются несопоставимыми и не могут быть сравнимы без учета корректирующих (потенциально влияющих) факторов. Лучшие исходы сочетанной трансплантации, вероятно, объясняются более выгодными характеристиками донора, реципиента и трансплантата. При сочетанной трансплантации доноры и реципиенты были моложе с меньшей частотой сопутствующих заболеваний, с более низкими терминальными значениями креатинина у донора и с меньшей продолжительностью диализа и холодовой ишемии трансплантата [3]. При наблюдении более 6 лет отмечалось некоторое преимущество сочетанной трансплантации над пересадкой почки от живого донора. Данный результат может быть следствием реализации отдаленных преимуществ, связанных с функционирующей поджелудочной железой. Возможно, эугликемия способствует снижению частоты диабетических осложнений, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний, основной причины смертности в посттрансплантационном периоде. Хотя, по другим данным, подобный положительный результат не всегда очевиден в периоде от 5 до 10 лет после сочетанной трансплантации [26, 27].

Вопрос о преимуществах последовательной пересадки поджелудочной железы у реципиентов почки (ПАК) является спорным. В связи с повторным оперативным вмешательством при этом появляются дополнительные риски, связанные с потенциальными хирургическими и анестезиологическими осложнениями. Кроме того, реципиенты сталкиваются с необходимостью дополнительной иммуносупрессии. Более высокие дозы ингибиторов кальциневрина, общая иммуносупрессия могут отрицательно влиять на функцию почечного трансплантата и выживаемость в данной группе. С другой стороны, в длительной перспективе удачная последовательная пересадка поджелудочной железы у определенной части реципиентов почки от живого донора или трупной почки может положительно влиять на исходы вследствие продукции эндогенного инсулина [25, 28]. Лист ожидания по пересадке почки продолжает расти с каждым годом, и количество пациентов в листе ожидания значительно превосходит возможности пересадки. В США к 2004 г. при наличии в листе ожидания 58 000 пациентов для трансплантации были доступны чуть более 9000 трупных почек [29]. В этой связи для пациентов с имеющимся живым донором почки последовательная пересадка поджелудочной железы (ПАК) может быть предпочтительнее, чем годы в листе ожидания по сочетанной пересадке поджелудочной железы и почки трупного донора.

Для клинициста важно знать, какой вариант трансплантации может быть подходящим для конкретного пациента и рекомендован ему. Для пациента с потенциально имеющимся живым донором почки может возникнуть выбор между преимуществом эугликемии, 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. Еще более неоднозначным может быть ответ, когда речь идет о возможной последовательной пересадке поджелудочной железы реципиенту почки от живого донора (ПАК) [30].

Операция по сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки характеризуется сложным послеоперационным периодом и чревата серьезными осложнениями, развивающимися не только в результате травматического воздействия на трансплантат поджелудочной железы во время операции, но и в результате реперфузионного повреждения трансплантата поджелудочной железы. У пациентов после сочетанной пересадки отмечались повышенная периоперативная смертность, более высокая частота потери трансплантата из-за технических проблем, возрастание количества случаев релапаротомии и инфекционных осложнений, что примерно в 15% случаев обуславливало потерю трансплантата поджелудочной железы в течение первого года [31–34].

Используя базы данных Научного регистра по трансплантации (SRTR — Scientific Registry of Transplant Recipients), был проведен сравнительный анализ исходов у реципиентов по сочетанной пересадке поджелудочной железы и почки (СПК), реципиентов почки от живого донора (ЛДКА) и последовательной пересадки поджелудочной железы (ПАК) [30]. При сравнении СПК и ЛДКА авторы стремились определить степень воздействия ранней потери трансплантата поджелудочной железы на функционирование почечного трансплантата и выживаемость пациентов после сочетанной пересадки. Кроме того, анализировалось, была ли последующая пересадка поджелудочной железы на фоне функционирующего трансплантата почки (ПАК) сопоставима с удачной СПК у реципиентов с СД1; оценивалось потенциальное влияние последовательной пересадки поджелудочной железы после почки на продолжительность жизни и функционирование трансплантата у реципиентов почки. Согласно базе данных SRTR, с 1997 г. по 2005 г. из листа ожидания по сочетанной трансплантации было произведено 9630 пересадок, из них 7952 — сочетанных пересадок поджелудочной железы и почки, 1062 — пересадок почки от живого донора и 616 — пересадок трупной почки. Реципиенты с функционирующим почечным трансплантатом к 12 мес после пересадки были разделены на 4 группы: 1-я — реципиенты по сочетанной пересадке с функционирующим трансплантатом поджелудочной железы через 12 мес после пересадки (СПК, P+); 2-я — реципиенты по сочетанной пересадке с потерей трансплантата поджелудочной железы в течение 12 мес после пересадки (СПК, P-); 3-я — реципиенты почки от трупного донора (ДДКА); 4-я — реципиенты почки от живого донора (ЛДКА). По данным регистра за период с 1999 по 2004 гг., однолетняя выживаемость трансплантата поджелудочной железы у реципиентов при сочетанной пересадке (СПК) была около 85%. Доли реципиентов, выживших к 12 мес с функционирующим почечным трансплантатом из группы сочетанной пересадки (СПК), пересадки почки от живого донора (ЛДКА) и пересадки трупной почки (ДДКА), составили 86%, 85% и 84% соответственно. Конечные цели анализа предполагали определение выживаемости реципиентов и трансплантата почки в течение 84 мес. На более ранних сроках после пересадки 12-месячная выживаемость реципиентов и трансплантата была выше в группе реципиентов почки от живого донора (ЛДКА) по сравнению с реципиентами по сочетанной пересадке (СПК) (выживаемость реципиентов ЛДКА и СПК к 12 мес после пересадки составляла 97,2% и 95,9%, соответственно;  $p=0,04$ ; выживаемость почечного трансплантата — 94,8% и 92% соответственно;  $p<0,001$ ). В предыдущих сообщениях при сравнении СПК с ЛДКА также было обнаружено увеличение частоты смертности и потери трансплантата почки примерно на 2–3% в течение первого года после сочетанной пересадки [5, 34]. Но при наблюдении в течение 84 мес с функционирующим почечным трансплантатом выживаемость была значимо выше в группе сочетанной пересадки с сохранной функцией трансплантата поджелудочной железы в течение 12 мес. после пересадки (СПК, P+) по сравнению с реципиентами почки от живого донора (ЛДКА): 88,6% и 80,0% ( $p<0,001$ )



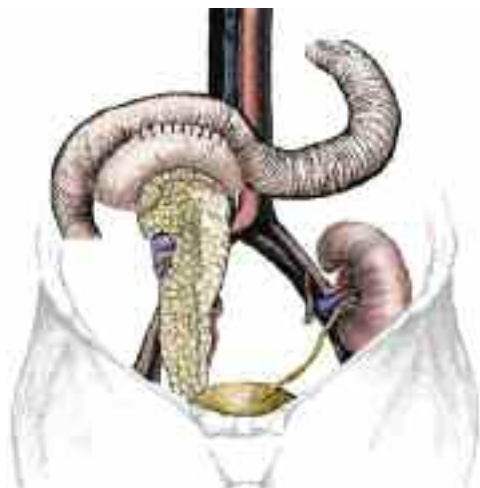


Рис. 1. Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки (кишечный дренаж экзогенного секрета поджелудочной железы)

соответственно. Утеря функции трансплантата поджелудочной железы в течение первых 12 мес. после сочетанной пересадки (SPK, P-) значимо ухудшала выживаемость реципиентов (73,9%;  $p < 0,001$ ) по сравнению с группой с функционирующим трансплантатом (SPK, P+). При этом выживаемость в группе реципиентов трупной почки при наблюдении в течение 84 мес. была наиболее низкой (64,8%).

На основе базы данных SRTR был проведен анализ потенциальных преимуществ последовательной пересадки поджелудочной железы (ПАК) у реципиентов только почечного трансплантата (от живого или трупного донора) или у реципиентов при сочетанной пересадке (СПК) в случае ранней потери трансплантата поджелудочной железы. Последовательная пересадка поджелудочной железы положительно влияла на выживаемость трансплантата и реципиентов в каждой подгруппе, но при этом статистически значимо частота выживаемости почечного трансплантата увеличивалась в группе реципиентов почки от живого донора. Последовательная пересадка поджелудочной железы у реципиентов почки (ПАК) номинально улучшает показатели выживаемости, они остаются ниже, чем при удачной сочетанной трансплантации. По данным регистра, выживаемость реципиентов была максимальной в группе сочетанной пересадки с функционирующим трансплантатом поджелудочной железы к концу 1 года пересадки (SPK, P+) по сравнению со всеми другими группами. В группе реципиентов по сочетанной пересадке с потерей функции трансплантата поджелудочной железы в течение первого года показатели выживаемости снижались и становились эквивалентными показателям в группе реципиентов трупной почки [30].

Существует несколько потенциальных причин, которые приводят к улучшению выживаемости реципиентов при удачной сочетанной трансплантации. Хорошо известно, что тщательный контроль гликемии приводит к снижению как микро-, так и макрососудистых осложнений при СД1, но влияние пересадки поджелудочной железы на осложнения диабета, включая нефропатию, ретинопатию и нейропатию, является менее выраженным [25]. Одно из возможных объяснений улучшения выживаемости реципиентов состоит в том, что стабильный контроль гликемии может приводить к снижению кардиальных осложнений [12, 35]. Однако так как 5-летняя выживаемость трансплантата поджелудочной железы после сочетанной пересадки составляет только 71%, в расчет помимо эугликемии должны приниматься и другие объяснения [36]. Можно предположить, что помимо восстановления функций  $\beta$ -клеток существуют и другие положительные неучтенные факторы, касающиеся характеристик донора, реципиента и трансплантата, обуславливающие преимущество у реципиентов по соче-

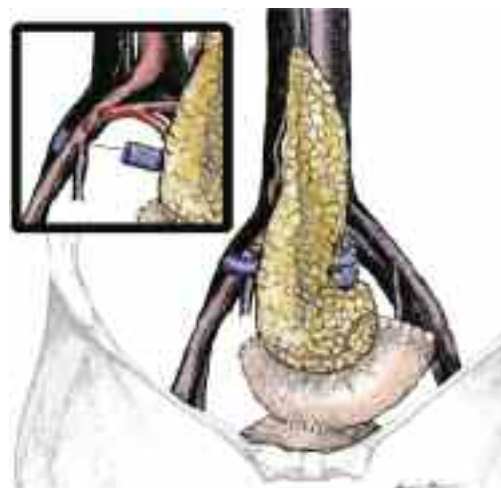
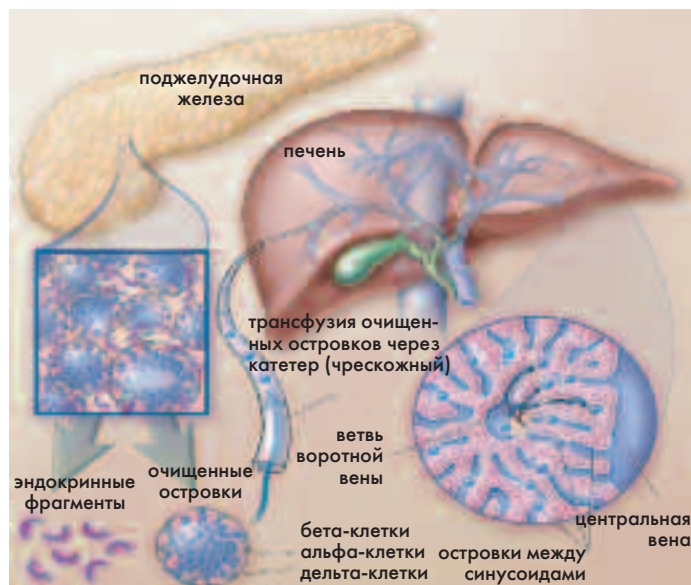


Рис. 2. Трансплантация поджелудочной железы (дренаж экзогенного секрета поджелудочной железы в мочевой пузырь)

танной пересадке [30]. По данным одного из длительных наблюдений за реципиентами по сочетанной пересадке поджелудочной железы и почки и реципиентами только почки с функционирующим почечным трансплантатом в течение 10 лет, продемонстрирована более высокая выживаемость пациентов после сочетанной пересадки (до 18 лет) по сравнению с реципиентами почки от живого донора. При этом отмечается, что реципиенты по сочетанной трансплантации демонстрировали высокую выживаемость, если трансплантат поджелудочной железы функционировал не менее 10 лет [37].

Хирургическая техника трансплантации поджелудочной железы различна, и стандартной единой методики, используемой всеми центрами, нет. Однако принципиальные особенности являются общими и включают обеспечение адекватного артериального кровотока трансплантата поджелудочной железы и сегмента двенадцатиперстной кишки, адекватного венозного оттока через воротную вену и обеспечение оттока экзокринного панкреатического секрета. Собственная поджелудочная железа не удаляется. При сочетанной трансплантации сначала обычно пересаживается почка. Время холодовой ишемии поджелудочной железы должно быть минимизировано. В идеале железа должна быть ревазкуляризирована в течение 24 часов после изъятия органа (прекращения кровообращения). Изъятие поджелудочной железы с целью пересадки производится у трупа, хотя было произведено несколько пересадок поджелудочной железы и от живого донора. У пациентов с СД1 и уреимией около 75% пересадок поджелудочной железы в США осуществляется одновременно с трансплантацией почки (СПК). Около 15% пересадок поджелудочной железы осуществляется после предварительной успешной трансплантации почки (ПАК). Оставшиеся 10% пересадок являются изолированными для пациентов без уремии с лабильным течением диабета [38]. Для пересадки используется либо сегмент (хвост и тело), либо вся поджелудочная железа вместе с сегментом двенадцатиперстной кишки. Обычно пересаживается панкреато-дуоденальный комплекс. Так как экзокринная часть поджелудочной железы секретирует около 800–1000 мл жидкости в сутки, она должна быть отведена либо в мочевой пузырь, либо в кишечник. При пересадке целой поджелудочной железы вместе с сегментом двенадцатиперстной кишки последний соединяют анастомозом в бок с тонкой кишкой или мочевым пузырем (рис. 1, 2). При отведении панкреатического сока в мочевой пузырь уменьшается опасность инфекции, появляется возможность контролировать содержание амилазы в моче и судить о начинающейся реакции отторжения и функциональном состоянии трансплантата, поэтому эту методику часто используют в ряде центров. Недостатком соединения протока железы с мочевым пузырем



(N Engl J Med 2004; 350: 694–705)

Ткань поджелудочной железы донора обрабатывается коллагеназой для очищения от соединительной и внешнесекреторной ткани, полученная взвесь островковых клеток инфузируется с помощью катетера в портальную вену печени. С током крови островки попадают и локализуются в синусоидных капиллярах печени.

Рис. 3. Общие принципы пересадки островковых клеток в печень

является потеря большого количества бикарбонатов с панкреатическим соком, развитие ацидоза, гематурии, инфекции мочевого пузыря, стриктуры уретры [38].

В последние годы все чаще регистрируется возникновение посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) после пересадки поджелудочной железы. Данный факт связывают с режимами иммуносупрессии, используемыми в настоящее время. Критерием диагноза ПТСД является гипергликемия, нуждающаяся в постоянной фармакологической коррекции, несмотря на доказанное функционирование аллотрансплантата (т.е. отсутствие признаков отторжения). Патогенез ПТСД, подобно СД2, многофакторный. Главную роль в развитии заболевания играют сниженная чувствительность к инсулину и уменьшение его секреции. Наибольший риск развития ПТСД имеют больные с ИМТ более 28 кг/м<sup>2</sup>. Среднее время возникновения ПТСД в одном из наблюдений за реципиентами поджелудочной железы составило 87 дней после операции [39].

Метод трансплантации изолированных островковых клеток относится к одним из самых многообещающих лечебных тактик улучшения контроля уровня гликемии у пациентов, страдающих диабетом. Данный метод открывает большие перспективы лечения больных СД1, поскольку является относительно неинвазивной процедурой и привлекательной альтернативой трансплантации поджелудочной железы с целью восстановления эндогенной секреции инсулина. Но пока многочисленные недостатки этого метода все еще препятствуют тому, чтобы трансплантация островковых клеток стала золотым стандартом лечения СД1 [40, 41].

В клинической практике наиболее распространенным методом трансплантации островковых клеток является пересадка в печень путем инфузии клеточной взвеси через систему портальной вены (рис. 3).

Ткань поджелудочной железы донора обрабатывается коллагеназой для очищения от соединительной и внешнесекреторной ткани, полученная взвесь островковых клеток инфузируется с помощью катетера в портальную вену печени. С током крови островки попадают и локализуются в синусоидных капиллярах печени.

Для успешной трансплантации требуется около 6000 островков/кг массы тела реципиента (т.е. 420 000 островков, что составляет примерно 40–50% от количества островков в норме), для извлечения такого количества островков может понадобиться не менее 2 донорских органов из-за частичного повреждения островковых клеток во время соответствующей обработки. Трансплантация островковых клеток в печень обладает своими недостатками: кровотечение и тромбозы, низкая эффективность из-за первичной потери функционирующих островковых клеток (до 50–60%) вследствие немедленной воспалительной реакции крови (IBMIR — immediate blood-mediated inflammatory reaction), невозможность извлечения трансплантата, прогрессирующая потеря функции островковых клеток. Альтернативой печени для пересадки островковых клеток могут быть почки (субкапсулярно), брюшина, мышцы, подкожная клетчатка, селезенка [42].

Последующий опыт значительно охладил энтузиазм, который первоначально сопровождал «эдмонтонский протокол» (доклад группы ученых из Эдмонта во главе с А. Shapiro, опубликованный в 2000 г.), в котором сообщалось о 7 пациентах с СД1 с изолированной пересадкой островковых клеток, оставшихся инсулиннезависимыми в течение 1 года [43, 44]. При длительном наблюдении немногие пациенты оставались независимыми от инсулина. К 2005 г. группа пациентов эдмонтонской серии составляла 66 человек, из которых 85% были положительными по С-пептиду (С-пептид >0,5 нг/мл), но только 15% были инсулиннезависимыми. Остальные 85% вернулись к лечению инсулином, хотя и в меньших дозах, чем до пересадки. Медиана времени возврата к инсулинотерапии составляла примерно 15 мес. [44].

Пока ни одно контролируемое исследование не дало ясного ответа на вопрос, может ли трансплантация островковых клеток поджелудочной железы остановить развитие долгосрочных диабетических осложнений. Большая часть опубликованных исследований является неконтролируемыми, ретроспективными и часто сравнивает разные периоды и разные группы пациентов [38]. Однако нужно признать наличие трудностей в проведении крупных клинических испытаний из-за различия процедур выделения островковых клеток, отсутствия стандартизированных протоколов и использования множества местных методов иммуносупрессии. Одним из перспективных способов предотвращения иммунологической несовместимости представляется использование инкапсулированных островковых клеток. В основе метода лежит идея исключения распознавания антигенов и защиты островковых клеток от иммунного ответа. Данный эффект достигается благодаря свойствам полупроницаемых мембран, полученных на основе нанотехнологий, для инкапсулирования островковых клеток. Такие мембраны проницаемы только для мелких молекул (например, инсулина и глюкозы), но не антител или крупных клеток. Это эффективно предотвратило бы разрушение, вызываемое гуморальным и клеточно-опосредованным иммунитетом. Данный метод рассматривается на уровне клинического эксперимента [38, 45].

Хотя после трансплантации островковых клеток поджелудочной железы способность подавления эндогенной секреции инсулина или реакция симпатoadrenalовой системы на гипогликемию восстанавливаются, обратная регуляция образования глюкагона не налаживается полностью. Неясно, почему внутрипеченочная трансплантация островковых клеток поджелудочной железы не восстанавливает нормальную реакцию на гипогликемию и восстанавливается ли симптоматическая реактивность при трансплантации островковых клеток поджелудочной железы. Причиной такой неправильной активации могут быть нарушение нервной активации  $\alpha$ -клеток, уменьшение массы  $\beta$ -клеток или увеличение печеночного клиренса [46].

Как считают более скептически настроенные авторы, учитывая риски, связанные с трансплантацией островковых кле-

ток, данная процедура должна проводиться редко, если ее вообще следует проводить. Современные методы инсулинотерапии могут достигнуть той же самой цели улучшения метаболического контроля или уменьшения риска гипогликемии при СД1 с гораздо меньшей стоимостью и минимальным риском почти для всех пациентов. И только пересадка поджелудочной железы при неэффективности оптимальной инсулинотерапии на современном этапе может рассматриваться методом выбора [41].

Тем не менее, S. Deng и соавт. приводят сравнительные данные о изолированной трансплантации островковых клеток (ITA — islet transplantation alone) у 8 пациентов и последовательной трансплантации островков после почки (IAK — islet after kidney) у 6 пациентов. Через 2 года после пересадки они наблюдали частичное функционирование трансплантата (С-пептид >0,5 нг/мл) у 4 из 8 в 1-й группе и у 6 из 6 во 2-й; инсулиннезависимость к концу 2-го года наблюдалась также у 4 из 8 в 1-й группе и у 5 из 6 во 2-й [47].

В настоящее время трансплантация островковых клеток остается больше исследовательской процедурой, чем общепринятым методом лечения пациентов с СД1. С другой стороны, если вспомнить историю пересадки поджелудочной железы, примерно 25 лет назад 15-месячная выживаемость трансплантата поджелудочной железы составляла 50% — показатель, идентичный выживаемости пересаженных островковых клеток в первой половине последнего десятилетия. В настоящее время хирургическая техника пересадки поджелудочной железы и методы иммуносупрессии позволяют обеспечить в среднем функционирование трансплантата в 80% случаев через 3 года

посттрансплантационного периода [44]. Пересадка островковых клеток на современном этапе не может стать рутинным методом лечения при СД1, хотя бы потому, что невозможно найти соответствующее количество доноров и является очень дорогостоящей процедурой. Но, по-видимому, определенная часть пациентов с СД1 все-таки будут нуждаться в пересадке поджелудочной железы или островковых клеток. К ним относятся пациенты с быстрым развитием вторичных осложнений диабета, несмотря на оптимальную терапию. Другую группу образуют пациенты с неврологическими нарушениями и тяжелой автономной нейропатией, которая характеризуется 50% смертностью в течение 5 лет. Удачная пересадка поджелудочной железы снижает смертность от 50 до 10% в данной группе больных. Пересадка поджелудочной железы (сочетанная или последовательная) у пациентов с СД1 и терминальной ПН продлевает функционирование почечного трансплантата и увеличивает выживаемость.

Опыт, полученный с пересадкой островковых клеток, может послужить важной информацией для дальнейших научных разработок при использовании суррогатов  $\beta$ -клеток, будут ли они дериватами стволовых клеток или модифицированными клеточными линиями. Были изучены способы культивирования клеток, изоляции островков и  $\beta$ -клеток, были выявлены безопасные и физиологические места для локализации трансплантатов, было обнаружено токсическое воздействие некоторых иммуносупрессивных препаратов на  $\beta$ -клетки. Эта информация важна в поиске новых путей создания лучшего контроля гипергликемии и способов устранения ее осложнений [44].

## Литература

- Дедов И.И., Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Современные аспекты трансплантации островков поджелудочной железы при сахарном диабете. Эндокринологический научный центр РАМН. М. — 2005.
- González-Posada J.M., Marrero D., Hernández D. et al. Pancreas transplantation: differences in activity between Europe and the United States // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — Vol. 25. — P. 952–959.
- Young B.Y., Jagbir G., Huang E. et al. Living Donor Kidney Versus Simultaneous Pancreas-Kidney Transplant in Type I Diabetics: An Analysis of the OPTN/UNOS Database // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — Vol. 4. — P. 845–852.
- American Diabetes Association: Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23 (Suppl. 1). — S85.
- Venstrom J.M., McBride M.A., Rother K.I. et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved renal function // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 2817–2823.
- Gruessner R.W.G., Sutherland D.E.R., Gruessner A.C. Mortality assessment for pancreas transplants // *Am. J. Transplant.* — 2004. — Vol. 4. — P. 2018–2026.
- Smets Y.F.C., Westendorp R.G.J., Van de Pijl J.W. et al. Effects of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type 1 diabetes mellitus and end stage renal failure // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1915–1919.
- Becker B.N., Brazy P.C., Becker Y.T. et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 2129–2135.
- Ojo A.O., Meier-Kriesche H.U., Hanson J.A. et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long term patient survival // *Transplantation.* — 2001. — Vol. 71. — P. 82–90.
- Waiting List and Transplantation Figures according to European Standard 2002–2006. <http://www.scandiatransplant.org> 2 January 2009, date last accessed.
- Sorensen V.R., Mathiesen E.R., Heaf J. et al. Improved survival rate in patients with diabetes and end-stage renal disease in Denmark // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50. — P. 922–929.
- Gruessner A.C., Sutherland E.R. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004 // *Clin. Transplant.* — 2005. — Vol. 19. — P. 433–455.
- Smets Y.F.C., Westendorp R.G.J., Van de Pijl J.W. et al. Effects of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type 1 diabetes mellitus and end stage renal failure // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1915–1919.
- Waki K., Terasaki P.I. Kidney graft and patient survival with and without a simultaneous pancreas utilizing contralateral kidney from the same donor // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1670–1672.
- Morata C., Sella M., Doler B. et al. Metabolic control improves long-term renal allograft and patients survival in type 1 diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1557–1563.
- Bunnapradist S., Cho Y.W., Cecka J.M., Wilkinson A., Danovitch G.M. Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: A multivariate analysis of the UNOS database // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 208–213.
- Reddy K.S., Stablein D., Taranto S., Stratta R.J., Johnston T.D., Waid T.H., McKeown J.W., Lucas B.A., Ranjan D. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P. 464–470.
- Israni A.K., Feldman H.I., Probert K.J., Leonard M., Mange K.C. Impact of simultaneous kidney-pancreas transplant and timing of transplant on kidney allograft survival // *Am. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 5. — P. 374–382.
- Becker B.N., Rush S.H., Dykstra D.M., Becker Y.T., Port F.K. Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166. — P. 44–48.
- Gaston R.S., Basadonna G., Cosio F.G., Davis C.L., Kasiske B.L., Larsen J., Leichtman A.B., Delmonico F.L. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 44. — P. 529–542.
- Siddiqi N., McBride M.A., Hariharan S. Similar risk profiles for post-transplant renal dysfunction and long-term graft failure: UNOS/OPTN database analysis // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1906–1913.
- Giblin L., O'Kelly P., Little D., Hickey D., Donohue J., Walshe J.J., Spencer S., Conlon P.J. A comparison of long-term graft survival rates between the first and second donor kidney transplanted—the effect of a longer cold ischaemic time for the second kidney // *Am. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 5. — P. 1071–1075.
- Keith D.S., Demattos A., Golconda M., Prather J., Norman D. Effect of donor recipient age match on survival after first deceased donor renal transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 1086–1091.



24. Kauffman H.M., McBride M.A., Cors C.S., Roza A.M., Wynn J.J. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors // *Transplantation*. – 2007. – Vol. 83. – P. 404–410.
25. Gruessner R.W., Sutherland D.E., Gruessner A.C. Mortality assessment for pancreas transplants // *Am. J. Transplant.* – 2004. – Vol. 4. – P. 2018–2026.
26. Biesenbach G., Konigsrainer A., Gross C., Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to Clin J Am Soc Nephrol 4: 845–852, 2009 LDKT Versus SPKT in Type I Diabetics 851 kidney transplantation alone // *Transpl. Int.* – 2005. – Vol. 18. – P. 1054–1060.
27. Orsenigo E., Soggi C., Fiorina P., Zuber V., Secchi A., Di Carlo V., Staudacher C. Cardiovascular benefits of simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney alone transplant in diabetic patients // *Transplant Proc.* – 2005. – Vol. 37. – P. 3570–3571.
28. Hariharan S., Pirsch J.D., Lu C.Y., Chan L., Pesavento T.E., Alexander S., Bumgardner G.L., Baasadona G., Hricik D.E., Pescovitz M.D., Rubin N.T., Stratta R.J. Pancreas after kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. – Vol. 13. – P. 1109–1118.
29. Cohen D.J., St Martin L., Christensen L.L., Bloom R.D., Sung R.S. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995–2004 // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1153–1169.
30. Weiss A.S., Smits G., Wiseman A.C. Twelve-Month Pancreas Graft Function Significantly Influences Survival Following Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 988–995.
31. Steurer W., Bonatti H., Obrist P., Spechtenhauser B., Ladurner R., Mark W., Gardetto A., Margreiter R., Konigsrainer A. Incidence of intraabdominal infection in a consecutive series of 40 enteric-drained pancreas transplants with FK506 and MMF immunosuppression // *Transpl. Int.* – 2000. – Vol. 13 Suppl 1. – S195–S198.
32. Berger N., Wirmsberger R., Kafka R., Margreiter C., Ebenbichler C., Stelzmueller I., Margreiter R., Steurer W., Mark W., Bonatti H. Infectious complications following 72 consecutive enteric-drained pancreas transplants // *Transpl. Int.* – 2006. – Vol. 19. – P. 549–557.
33. Monroy-Cuadros M., Salazar A., Yilmaz S., McLaughlin K. Bladder vs enteric drainage in simultaneous pancreas-kidney transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 483–487.
34. Port F.K., Merion R.M., Finley M.P., Goodrich N.P., Wolfe R.A. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1996–2005 // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7. – P. 1319–1326.
35. Monroy-Cuadros M., Salazar A., Yilmaz S., McLaughlin K. Bladder vs enteric drainage in simultaneous pancreas-kidney transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 483–487.
36. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., Lachin J.M., Orchard T.J., Raskin P., Zinman B. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 2643–2653.
37. Luan F.L., Miles C.D., Cibrik D.M., Ojo A.O. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus // *Transplantation*. – 2007. – Vol. 84. – P. 541–544.
38. Fiorina P., Shapiro A.M.J., Ricordi C., Secchi A. The Clinical Impact of Islet Transplantation // *American Journal of Transplantation*. – 2008. – Vol. 8 (10). – P. 1990–1997.
39. Mahfuzul H.K., Harlan D.M. Counterpoint: Clinical Islet Transplantation: Not Ready for Prime Time // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 1570–1574.
40. Dixon B Kaufman, MD, PhD, Director of Pancreas Transplantation, Professor, Department of Surgery, Division of Transplantation, Feinberg School of Medicine, Northwestern University Pancreas Transplantation. Contributor Information and Disclosures. Updated: Nov 11, 2009.
41. Dean P.G., Kudva Y.C., Larson T.S., Kremers W.K., Stegall M.D. Posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8(1). – P. 175–82.
42. Hyoung-I Kim, Jae Eun Yu, Chung-Gyu Park and Sang-Joon Kim. Comparison of Four Pancreatic Islet Implantation Sites // *J. Korean Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25. – P. 203–10.
43. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A., Korbutt G.S., Toth E., Warnock G.L., Kneteman N.M., Rajotte R.V. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 230–238.
44. Robertson R.P. Islet Transplantation a Decade Later and Strategies for Filling a Half-full Glass // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59 (6). – P. 1285–1291.
45. Calafiore R., Basta G., Luca G. et al. Microencapsulated pancreatic islet allografts into nonimmunosuppressed patients with type 1 diabetes: First two cases // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 137–138.
46. Rickels M.R., Schutta M.H., Markmann J.F., Barker C.F., Naji A., Teff K.L.  $\beta$ -Cell function following human islet transplantation for type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 100–106.
47. Deng S., Markmann J.F., Rickels M., Yeh H., Kim J.I., Lian M.M., Gu Y., Markmann E., Palanjian M., Barker C.F., Naji A. Islet alone versus islet after kidney transplantation: metabolic outcomes and islet graft survival // *Transplantation*. – 2009. – Vol. 88. – P. 820–825.

Кварацхелия Малхаз Викторович

к.м.н., врач отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: malkhaz2007@yandex.ru