

# Трансплантация печени по поводу первичного билиарного цирроза у больного сахарным диабетом

<sup>1</sup>Бондарь И.А., <sup>1</sup>Климонтон В.В., <sup>2</sup>Мигуськина Е.И., <sup>1,2</sup>Поршенников И.А., <sup>2</sup>Быков А.Ю., <sup>2</sup>Галкина Е.В., <sup>1</sup>Брызгалова Е.А.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск  
(ректор — проф. И. О. Маринкин),

<sup>2</sup>ГБУЗ Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск  
(гл. врач — И.Н. Нагорная)

*Представлен клинический случай трансплантации печени по поводу первичного билиарного цирроза у больного сахарным диабетом*  
**Ключевые слова:** сахарный диабет, цирроз печени, инсулинорезистентность, трансплантация печени

## Liver transplantation on the occasion biliary cirrhosis in the patient with diabetes mellitus

<sup>1</sup>Bondar I.A., <sup>1</sup>Klimontov V.V., <sup>2</sup>Miguskina E.I., <sup>1,2</sup>Porshenikov I.A., <sup>2</sup>Bikov A.D., <sup>2</sup>Galkin E.K., <sup>1</sup>Brisgalova E.A.

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

<sup>2</sup>Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

*We describe the case of Liver transplantation on the occasion biliary cirrhosis in the patient with diabetes mellitus*

**Key words:** diabetes mellitus, biliary cirrhosis, insulinresistant, liver transplantation

**Н**арушения углеводного обмена — частые осложнения прогрессирующих болезней печени. По обобщенным данным, у 30–60% больных с циррозом печени развивается нарушенная толерантность к глюкозе или сахарный диабет (СД) [1]. Цирроз печени является независимым фактором риска, в несколько раз повышающим вероятность развития СД [2]. Наибольший риск развития СД имеют пациенты с циррозом печени алкогольной этиологии, HCV-инфекцией, гемохроматозом [1].

На сегодняшний день единственным радикальным методом лечения больных с терминальными стадиями заболеваний печени является ее трансплантация [3]. Пересадка печени кардинальным образом улучшает качество жизни таких пациентов. Пятилетняя выживаемость больных циррозом после пересадки печени достигает 80% [4].

Поскольку патогенез нарушений углеводного обмена при циррозе связан с инсулинорезистентностью печени [1], представляет несомненный интерес влияние трансплантации данного органа на течение СД. В данном сообщении мы приводим первое в отечественной литературе описание изменения потребности в инсулине у больной с первичным билиарным циррозом после трансплантации печени.

Больная М., впервые обратилась в клинику в ноябре 2004 года в возрасте 41 года, с жалобами на периодические тупые боли и чувство тяжести в правом подреберье, тошноту после употребления жирной пищи. В анамнезе хронический описторхоз (с 1989 г.), холецистит. При обследовании выявлена умеренная гепатомегалия, лабораторные синдромы холестаза, цитолиза: щелочная фосфатаза 2094 Ед/л (норма — до 270 Ед/л),  $\gamma$ -глутамил-транспептидаза 1206 Ед/л (норма: 7–50 Ед/л), АЛТ 258 Ед/л (норма: 9–43 Ед/л), АСТ 117 Ед/л (норма: 10–34 Ед/л). Маркеры вирусных гепатитов отрицательны. Спектр антиядерных антител: SSB/La +++++. Антимитохондриальные антитела не обнаружены. При пункционной биопсии печени обнаружено резкое расширение портальных трактов за счет фиброза, перипортальный фиброз с формированием полей из рыхлой соединительной ткани, фиброзные септы, внутريدольковые фокусы склероза, выраженная лимфоидная инфильтрация в портальных трактах и полях фиброза с примесью небольшого числа плазматических клеток. Диагностирован первичный билиарный цирроз печени с аутоиммунным перекрестным синдромом.

Проводилось лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты, преднизолоном (курсы в 2004, 2005, 2006 гг. по 30 мг/сут с постепенным снижением до полной отмены). Эффект от лечения был не стойким, сохранялась высокая активность заболевания. В 2005 г. появился постоянный кожный зуд, астенический синдром, портальная гипертензия, спленомегалия. Повторная биопсия печени в марте 2006 г. выявила прогрессирование фиброза. В 2009 г. выявлена хроническая печеночно-клеточная недостаточность, гипербилирубинемия (класс в по Child-Pugh). За время заболевания отмечалось снижение массы тела с 80 до 67 кг (рост 164 см). В ноябре 2009 г. пациентка обследована по программе реципиента печеночного трансплантата и включена в активный лист ожидания.

СД 2 типа (СД2) диагностирован в ноябре 2004 г. СД2 был также у отца (умер в 45 лет; гангрена стопы), у бабушки по отцовской линии. С ноября 2004 г. получала препараты сульфонилмочевины (Диабетон МВ 60 мг/сут, Манинил до 15 мг/сут) с хорошим эффектом: уровень гликемии от 4 до 7 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> 6,6–7,1%. На фоне лечения отмечалась сохранная инсулинпродуцирующая функция поджелудочной железы: С-пептид в декабре 2005 г. 2489 пмоль/л (норма: 298–1324 пмоль/л).

В марте 2006 г., учитывая гипергликемию до 10 ммоль/л, выраженность поражения печени и необходимость лечения глюкокортикоидами, переведена на инсулинотерапию. Назначен Хумулин NPH 12 Ед/сут в двух инъекциях: 8 Ед в 8 ч. и 4 Ед в 22 ч. Суточная доза инсулина постепенно возрастала, составив к октябрю 2006 г. 52 Ед: Хумулин НПХ 26 Ед в 8 ч. и 14 Ед в 22 ч., Хумулин Р по 4 Ед перед завтраком, обедом и ужином. В 2009 г. переведена на терапию инсулинами Лантус и Хумалог. В июле 2010 г., перед трансплантацией печени, больная получала 42 Ед инсулина в сутки: Лантус 24 Ед в 8 ч., Хумалог 3 раза в день по 6 Ед перед основными приемами пищи. Уровень гликемии колебался от 6 до 12 ммоль/л.

02.08.10 выполнена ортотопическая трансплантация трупной печени (хирурги: проф. Мойсюк Я.Г., к.м.н. Поршенников И.А., Марченко А.В., Ким И.Н., Григоров Е.В., Быков А.Ю.). Назначена иммуносупрессивная терапия по схеме такролимус—мофетила микофенолят—преднизолон, в качестве индукции иммуносупрессии применен базиликсимаб 20 мг 2 введения. Кумулятивная доза преднизолона 1000 мг в/в. Посттрансплантационный период протекал без осложнений.

В 1–7-е сутки после трансплантации инсулин короткого действия вводился в/в капельно, далее п/к 5–6 раз в день под контролем гликемией, на 22-е сутки переведена на базис-болюсную инсулинотерапию. После выполнения трансплантации отмечалось транзиторное увеличение потребности в инсулине. Максимальная доза 64 Ед введена на 3-и сутки послеоперационного периода, на фоне введения 125 мг/сут солумедрола. Далее потребность в инсулине постепенно уменьшалась. Суточная доза инсулина составила на 5–14-е сутки 41–29 Ед, на 15–21-е сутки – 29–20 Ед, с 22-х суток – 16–11 Ед.

При контрольном обследовании в январе 2010 г. функция трансплантата в норме: АЛТ 18 Ед/л (норма – до 34 Ед/л), АСТ 20 Ед/л (норма – до 31 Ед/л), щелочная фосфатаза 86 Ед/л (норма – до 120 Ед/л),  $\gamma$ -глутамил-транспептидаза 33 Ед/л (норма – до 38 Ед/л), билирубин 13,8 мкмоль/л. Иммуносупрессия: такролимус 10 мг/сут, микофенолат 720 мг/сут, преднизолон 2,5 мг/сут. Гликемия натощак колебалась в пределах 4–7 ммоль/л, после еды – 5–10 ммоль/л на фоне введения Лантуса 7 Ед в 8 ч. утра и Хумалога по 4 Ед перед завтраком, обедом и ужином. Суточная доза инсулина 19 Ед.

Представленное наблюдение демонстрирует прогрессирующее течение СД и первичного билиарного цирроза до выполнения трансплантации печени. СД и цирроз печени являются взаимоотягивающими заболеваниями. Известно, что СД повышает риск развития печеночной энцефалопатии, гепатоцеллюлярной карциномы и смертность у пациентов с циррозом [1]. В свою очередь, цирроз печени – фактор риска развития нарушений углеводного обмена [2] и гипогликемий [5].

Патогенез нарушений углеводного обмена у больных с циррозом печени сложен и недостаточно изучен. 30 лет назад R. Pelkonen и соавт. показали, что концентрация глюкозы в печеночных венах у больных с циррозом печени выше, чем у здоровых лиц, несмотря на более высокий уровень инсулина и С-пептида в воротной вене [6]. Авторы предположили, что эти изменения объясняются инсулинорезистентностью гепатоцитов или феноменом портокавального шунтирования инсулина. Последующие исследования с применением клэмп-методов выявили снижение чувствительности к инсулину у больных циррозом печени [7, 8]. Суррогатные индексы (НОМА, QUICKI) также показали наличие инсулинорезистентности

при циррозе [8]. Оказалось, что не только печень, но и периферические ткани (жировая, мышечная) у больных с циррозом печени в меньшей степени реагируют на инсулин [1, 7]. В настоящее время обсуждается роль дисбаланса гормонов жировой ткани и желудочно-кишечного тракта, в частности, лептина и грелина, в формировании инсулинорезистентности на фоне цирроза печени [9].

Логично предположить, что трансплантация печени может оказывать благоприятный эффект на чувствительность к инсулину у больных с циррозом. Действительно, исследования с использованием клэмп-методов показали уменьшение инсулинорезистентности у пациентов с циррозом печени после выполнения пересадки [8, 10]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии выявлено улучшение захвата глюкозы мышцами у реципиентов печеночного трансплантата [10]. Очевидно, уменьшением инсулинорезистентности можно объяснить более чем двукратное снижение суточной дозы инсулина у наблюдаемой нами больной после выполнения пересадки.

Проблема метаболических нарушений у больных с трансплантированными органами в последние годы приобрела особую актуальность. Показано, что нарушения углеводного обмена часто не исчезают после пересадки печени, хотя их выраженность может уменьшаться [10]. У 20% больных с пересаженной печенью в первый год после пересадки формируется метаболический синдром [11], у 7–30% впервые диагностируется СД [12]. Посттрансплантационный СД повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, дисфункции печеночного трансплантата и негативно отражается на выживаемости больных [12].

Развитию нарушений углеводного и липидного обмена после трансплантации органов способствует иммуносупрессивная терапия, в частности, применение глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина (циклоспорин и особенно такролимус) [13]. Последние могут оказывать токсический эффект на  $\beta$ -клетки, нарушать секрецию инсулина и усиливать инсулинорезистентность [14]. Наше наблюдение позволяет предполагать, что благоприятный эффект трансплантации печени на чувствительность к инсулину у больных с циррозом печени и СД может преобладать над потенциальными негативными эффектами иммуносупрессивной терапии.

## Литература

- García-Compeán D., Jaquez-Quintana J. O., Maldonado-Garza H. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem // *Ann. Hepatol.* – 2009. – № 8 (1). – P. 13–20.
- Wlazlo N., Beijers H. J., Schoon E. J. et al. High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis // *Diabet. Med.* – 2010. – № 27 (11): 1308–1311.
- Abbasoglu O. Liver transplantation: yesterday, today and tomorrow // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – № 14 (20). – P. 3117–3122.
- Milkiewicz P. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – № 12 (2). – P. 461–472.
- Cryer P. E. Hypoglycemia. In: *Endocrinology* / Ed. J. J. Jameson; McGraw-Hill. – 2006. – P. 355–364.
- Pelkonen R., Kallio H., Suoranta H., Karonen S. L. Plasma insulin, C-peptide, and blood glucose in portal, hepatic and peripheral veins in liver cirrhosis. Effect of intravenous tolbutamide // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. – 1981. – № 97 (4). – P. 496–502.
- Taylor R., Heine R. J., Collins J. et al. Insulin action in cirrhosis // *Hepatology*. – 1985. – № 5 (1). – P. 64–71.
- Perseghin G., Caumo A., Mazzaferro V. et al. Assessment of insulin sensitivity based on a fasting blood sample in men with liver cirrhosis before and after liver transplantation // *Transplantation*. – 2003. – № 76 (4). – P. 697–702.
- Breider T., Zimmermann T. F., Schneider R. et al. Ghrelin/Leptin-imbalance in patients with primary biliary cirrhosis. *Exp. Clin. Endocrinol. // Diabetes*. – 2004. – № 112 (3). – P. 123–126.
- Tietge U. J., Selberg O., Kreter A. et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2004. – № 10 (8). – P. 1030–1040.
- Ruiz-Rebollo M. L., Sánchez-Antolín G., García-Pajares F. et al. Risk of development of the metabolic syndrome after orthotopic liver transplantation // *Transplant. Proc.* – 2010. – № 42 (2). – P. 663–665.
- Pageaux G. P., Faure S., Bouyabrine H. et al. Long-term outcomes of liver transplantation: diabetes mellitus // *Liver Transpl.* 2009; 15 (Suppl. 2): S79–S82.
- Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management // *Liver Transpl.* – 2005. – № 11 (6). – P. 612–620.
- Markell M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004; 43 (6): 953–965.

---

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Бондарь Ирина Аркадьевна        | д.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск                                                                                                          |
| <b>Климонт Вадим Валерьевич</b> | д.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск<br><b>E-mail: klimontov@mail.ru</b>                                                                           |
| Мигуськина Елена Ивановна       | к.м.н., зам. главного врача по терапии, зав. отделением гастроэнтерологии, ГБУЗ Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск                                                                       |
| Поршенников Иван Анатольевич    | к.м.н., зам. главного врача по хирургии, ГБУЗ Государственная Новосибирская областная клиническая больница, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск |
| Быков Александр Юрьевич         | зав. отделением трансплантации органов, ГБУЗ Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск                                                                                                          |
| Галкина Елена Валерьевна        | врач, ГБУЗ Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск                                                                                                                                            |
| Брызгалова Екатерина Алексеевна | студентка 6 курса, ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск                                                                                                                                   |

---