

# Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа

Глазунова А.М.<sup>1</sup>, Арутюнова М.С.<sup>1</sup>, Тарасов Е.В.<sup>1</sup>, Шамхалова М.Ш.<sup>1</sup>, Шестакова М.В.<sup>1,5</sup>, Мойсюк Я.Г.<sup>2</sup>, Пинчук А.В.<sup>3</sup>, Дмитриев И.В.<sup>3</sup>, Арзуманов С.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

<sup>2</sup>ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова, Москва  
(директор – академик РАН С.В. Готье)

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва  
(директор – член-корр. РАН М.Ш. Хубутия)

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт урологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена, Москва  
(директор – проф., д.м.н. О.И. Аполихин)  
<sup>5</sup>ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

**Цель.** Оценка влияния сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) на динамику проявлений поздних осложнений сахарного диабета (СД).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 16 пациентов с СД 1 типа (СД1) после успешно проведенной СТПиПЖ. Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, клиничко-лабораторное и инструментальное исследование.

**Результаты.** У больных с СТПиПЖ выявлено функционирование трансплантата поджелудочной железы в 93,75% и почки в 100% случаев в сроки от 6 до 48 мес (21 мес [10; 36]) после трансплантации. Определена стойкая эугликемия (по данным суточного мониторирования гликемии) с нормализацией уровня  $HbA_{1c}$  (до операции 9,1% [8,7; 11], после – 5,7% [5,55; 5,9]  $p < 0,0001$ ), секреции инсулина 12,5 мкЕд/мл [11,4; 15,3], базального С-пептида 2,02 нг/мл [1,07; 2,77]; восстановление почечной функции – скорость клубочковой фильтрации 76 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [68; 90]; нормализация уровня гемоглобина крови – 127 г/л [120; 130], паратгормона – 77,5 пг/мл [61; 85], фосфора – 1,2 ммоль/л [1,07; 1,3], САД 110 [105; 122] мм рт.ст., ДАД 70 [64; 80] мм рт.ст. В контрольные сроки в 37,5% случаев отмечена необходимость проведения витрэктомии и дополнительных сеансов лазеркоагуляции сетчатки по поводу диабетической ретинопатии; впервые диагностирована катаракта (81,25%), вторичная катаракта (25%), потребовавшая проведения YAG-дисцизии у 3 человек, глаукома (25%), макулярный отек (12,5%). У 31,25% развились язвенные дефекты нижних конечностей, у четырех пациентов – остеоартропатия Шарко, одному пациенту проведена некрэктомия раны с ампутацией I, III пальца с резекцией головки I плюсневой кости и III плюсневой кости, по поводу остеомиелита в рамках синдрома диабетической стопы. В связи с развившимся стенозирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей одному пациенту проведены баллонная ангиопластика и стентирование.

**Заключение.** На фоне стойкой эугликемии и восстановления почечной функции в сроки от 6 до 48 месяцев после СТПиПЖ у части пациентов с СД1 наблюдалась стабилизация диабетических осложнений при отсутствии клинических признаков регресса, однако у части больных, напротив, отмечено прогрессирование осложнений, что свидетельствует о многофакторном генезе данных осложнений и необходимости своевременной верификации, эффективной терапии и длительного наблюдения для улучшения качества жизни и прогноза.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа; диабетическая нефропатия; сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки; динамика осложнений сахарного диабета

## Late Diabetic Complications in Patients with Type 1 Diabetes who Received Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation

Glazunova A.M.<sup>1</sup>, Arutyunova M.S.<sup>1</sup>, Tarasov E.V.<sup>1</sup>, Shamkhalova M.S.<sup>1</sup>, Shestakova M.V.<sup>1,5</sup>, Moysyuk YA.G.<sup>2</sup>, Pinchuk A.V.<sup>3</sup>, Dmitriev I.V.<sup>3</sup>, Arzumanov S.V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs named after V.I. Shumakov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Scientific and Research Institute for Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Hertsen Federal Medical Research Centre, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aim.** The aim of this study was to investigate late diabetic complications in patients with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) who received simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK).

**Materials and Methods.** The study included 16 patients with T1DM who received SPK. All patients underwent clinical examination and diagnostic investigation.

**Results.** After SPK, 93.75% of the patients had a functioning pancreas transplant, and 100% had a functioning kidney transplant within 4–48 months [mean 21 months (10 is revealed; 36)]. All patients had euglycaemia according to daily monitoring. The mean level of glycated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) before surgery was 9.1% (range 8.7%–11%) and was 5.7% after surgery (5.55%–5.9%;  $p < 0.0001$ ). The baseline level of insulin was 12.5  $\mu$ IU/ml (11.4–15.3  $\mu$ IU/ml) and the baseline level of C-peptide was 2.02 ng/ml (1.07–2.77 ng/ml). Normal renal function was observed (glomerular filtration rate 76 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (68–90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Other laboratory findings included haemoglobin 127 g/l (120–130 g/l), serum parathyroid hormone 77.5 pg/ml (61–85 pg/ml), serum phosphate 1.2 mmol/l (1.07–1.3 mmol/l) and blood pressure 110(100–120)/70(64–80) mmHg. In 37.5% of the patients, vitrectomy and additional laser panretinal photocoagulation were performed for proliferative diabetic retinopathy. Other ophthalmological disorders included newly diagnosed cataract (81.25%), secondary cataract (25%) that required YAG discission in three patients, glaucoma (25%) and macular oedema (12.5%). Ulcers of the lower extremities were observed in 31.25% of the patients, and chronic osteoarthropathy was observed in four. One patient underwent amputation of index and ring fingers and resection of the first and third metatarsal heads to treat osteomyelitis. One patient underwent balloon angioplasty and stenting for advanced atherosclerotic stenosis of blood vessels of the lower extremities.

**Conclusions.** Euglycaemia and recovery of renal function 6–48 months after SPK resulted in a significant decrease in diabetic complications without clinical signs of regression in some patients. However, some patients suffered progression of complications, reflecting their multifactorial causes. These findings highlight the need for timely diagnosis, treatment and long-term follow up to improve the quality of life and prognosis in patients with T1DM receiving SPK.

**Key words:** diabetes mellitus type 1; diabetic nephropathy; simultaneous pancreas-kidney transplantation; complications of diabetes

DOI: 10.14341/DM2015269-78

Сахарный диабет (СД) представляет собой реальную угрозу здоровью и качеству жизни населения всех стран мира, являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Сосудистые осложнения СД (микро- и макроангиопатии), такие как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, мозга, нижних конечностей, ежегодно приковывают к инвалидному креслу и уносят жизни миллионов человек, страдающих этим заболеванием [1].

Тяжесть СД обусловлена генерализованным поражением сосудистой системы с развитием множественных микро- (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (ишемическая болезнь сердца (ИБС), коронарный и периферический атеросклероз).

Известно, что при длительности СД 1 типа (СД1) более 25 лет у 25–40% пациентов развивается диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее грозных сосудистых осложнений диабета, характеризующееся развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза и приводящее к терминальной почечной недостаточности (ТПН) с необходимостью проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Частота возникновения ДН при СД1 в значительной степени зависит от длительности заболевания с максимальным пиком в сроки 15–20 лет после манифестации. Согласно данным Государственного регистра СД, распространенность ДН в Российской Федерации при СД1 и СД2 составляет, в среднем, около 30%. ДН стремительно занимает лидирующую позицию среди причин развития ТПН во многих развитых странах [2].

В Российской Федерации, по данным Российского регистра заместительной почечной терапии, больные СД

обеспечены диализными местами лишь на 12,2%, хотя реальная потребность такая же, как и в развитых странах (30–40%) [3]. Пятилетняя выживаемость больных СД, начавших лечение гемодиализом (ГД), наиболее низкая по сравнению с другими нозологическими группами, что свидетельствует о ведущей роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических сдвигов, характерных для почечной недостаточности [4].

Относительно высокие показатели выживаемости пациентам с СД обеспечивает трансплантация почки (особенно при родственной трансплантации), что позволяет рассматривать этот метод ЗПТ как оптимальный для данной категории больных.

Учитывая высокую смертность больных, ожидающих трансплантацию, а также то обстоятельство, что трансплантация почки (ТП) от живого донора с наибольшей вероятностью позволяет минимизировать диализное время, Национальный почечный фонд США (National Kidney Foundation) рекомендует ТП от живого донора как метод выбора у пациентов с СД1 в стадии ТПН [5].

В отсутствие живого донора сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) рассматривается как предпочтительная по сравнению с изолированной ТП, поскольку обеспечивает лучшие показатели выживаемости пациентов и почечного трансплантата по данным ретроспективного анализа объединенной сети по обеспечению донорскими органами (UNOS) в США, проведенного с 2000 по 2007 гг. и включающего свыше 11 тысяч реципиентов [6].

По данным IPTR (International Pancreas Transplant Registry), 15-летняя выживаемость пациентов после проведенной СТПиПЖ составила 56% (у 36% – с функцио-

нирующим ТПЖ), 42% – при трансплантации ПЖ после изолированной ТП (18% – выживаемость ТПЖ), 59% – при изолированной трансплантации ПЖ (16% – функционирующий ТПЖ) [7]. По некоторым исследованиям, после СТПиПЖ улучшается качество жизни больных: не требуется введения экзогенного инсулина, нет необходимости в проведении частого мониторинга глюкозы, отсутствуют резкие ограничения в пищевом рационе.

Значение достижения инсулинонезависимости для пациента бесспорно, но возможность приостановить или вызвать регрессию сосудистых осложнений СД после СТПиПЖ не ясна до сих пор и продолжает исследоваться.

## Цель

Оценить влияние успешно проведенной СТПиПЖ у больных с СД1 в стадии ТПН на динамику клинических и лабораторных проявлений поздних осложнений диабета.

## Материалы и методы

В исследование было включено 16 пациентов (13 женщин, 3 мужчины) с СД1 после успешно проведенной СТПиПЖ. Средний возраст пациентов составил 34 года [31; 40] на момент обследования, длительность СД1 – 22 года [20,5; 28], длительность ДН – 10 лет [8; 14,5]. 11 пациентов получали ГД, 3 пациента – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД), в связи с частыми обострениями перитонита 1 пациент в дальнейшем был переведен на ГД. Средняя длительность диализного периода составила 2 года [0,9; 2,5]. Двум пациентам операция трансплантации была проведена на додиализной стадии. Из 16 пациентов курили только 2 человека (12,5%). Данная группа пациентов получала терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина в 43,8% случаев, бета-блокаторами – в 31,25%, статинами – в 50%, антиагрегантную терапию – 87,5%.

Все пациенты были совместимы по системе АВ0. У всех пациентов выявлен нулевой уровень предсуществующих антител (PRA%) (данные пациенты относились к группе низкого иммунологического риска) при отрицательной прямой перекрестной лимфоцитотоксической пробе (кросс-матч). Всем пациентам проводилась индукционная иммуносупрессивная терапия базиликсимабом или тимоглобулином по стандартной схеме. В качестве основной иммуносупрессивной терапии использовалась трехкомпонентная комбинация из такролимуса, препаратов микофеноловой кислоты и глюкокортикостероидов (ГКС), однако у 5 пациентов после оперативного вмешательства через 6 мес протокол предусматривал отмену ГКС. Все пациенты имели первично-функционирующий трансплантат ПЖ и почки, эугликемию без введения экзогенного инсулина с первых суток. Посттрансплантационный период на момент

включения пациентов с СТПиПЖ в исследование составлял от 6 до 48 мес (21 мес [10; 36]). У 2 пациентов был отмечен острый криз отторжения панкрео-дуоденального комплекса в раннем послеоперационном периоде (в течение первых 3 месяцев). На фоне проведенной комбинированной противокризисовой терапии (в/в пульс-терапия ГКС и поликлональные антигитимочитарные иммуноглобулины) отмечено восстановление функции трансплантата.

Средний возраст доноров составил 31 год [26,5; 35,5], в большинстве случаев причиной смерти донора было острое нарушение мозгового кровообращения и черепно-мозговая травма (при диагностированной смерти головного мозга). Трем пациентам была выполнена трансплантация ПЖ с интраабдоминальной локализацией и формированием дуоденоюноанастомоза, 7 – забрюшинная трансплантация ПЖ с формированием дуоденодуоденального анастомоза, 6 – с интраабдоминальной локализацией и формированием дуоденоцистоанастомоза.

Всем пациентам было проведено общеклиническое (сбор анамнеза по основной и сопутствующей патологии, оценка антропометрических данных – масса тела, рост, индекс массы тела), биохимическое и гормональное обследование крови, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), общий анализ мочи, а также определение экскреции альбумина в утренней порции мочи, электрокардиографическое и эхокардиографическое исследование, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с определением индекса Agatston, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий (БЦА) и сосудов нижних конечностей (СНК), проведение суточного мониторирования артериального давления (СМАД), рентгеноостеоденситометрия, а также консультации кардиолога, специалиста кабинета «диабетическая стопа», специалиста по остеопатиям и офтальмолога. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) определялась в соответствии с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), вычисленным по формуле Devereux R.V. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле Реберга-Тареева.

Для оценки углеводного обмена проводился непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) с использованием систем непрерывного мониторирования глюкозы «слепым» методом (iPro2® Medtronic, США).

Полученные данные анализировались при помощи программы STATISTICA (StatSoft Version 8/0, USA). Для описания распределения показателей определяли медиану, 25-й и 75-й перцентили, среднее значение, стандартное квадратичное отклонение, критерий Манна-Уитни для оценки статистической значимости различий между показателями в группе.

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ Эндокринологический научный центр от 28 ноября 2012 г. (протокол №15).

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов с СД1 после СТПиПЖ (МЕ [25; 75], %)	
Параметры	Группа СТПиПЖ (n=16)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,6 [17,9; 22,6]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	76 [68; 90]
Альбуминурия, мг/л	5,45 [2,7; 6,5]
НbA <sub>1c</sub> , %	5,7 [5,5; 5,9]
САД, мм рт. ст.	110 [105; 122]
ДАД, мм рт. ст.	70 [64; 80]
Холестерин общий, ммоль/л	4,9 [3,95; 5,5]
ЛПНП, ммоль/л	3,25 [2,3; 3,5]
ЛПВП, ммоль/л	1,48 [1,37; 1,85]
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,74; 1,18]
ФВ левого желудочка, %	62 [60; 63,3]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	114,1 [102,5; 141]
Стентирование СНК, n (%)	1 (6,25)
Диабетическая ретинопатия (ДР 3 ст, n (%))	16 (100)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ФВ – фракция выброса, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

## Результаты и их обсуждение

По данным анамнеза у большинства пациентов выявлено, что самоконтроль гликемии до СТПиПЖ был нерегулярный (от 1–2 р/день до измерения при ухудшении самочувствия), контроль НbA<sub>1c</sub> – 1 р/год (2 пациента не измеряли на всем протяжении заболевания). 12 пациентов прошли обучение в школе для больных СД, лишь четверо из них применяли знания на практике. ДН диагностировалась преимущественно на стадии протеинурии хронической болезни почек (ХБП), с несвоевременным назначением нефропротективной (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ), гипотензивной, гиполипидемической терапии. В большинстве случаев (75%) ЗПТ (ГД – гемодиализ) была инициирована в экстренном порядке через временный

подключичный катетер и только у двух пациентов – планово сформирован сосудистый доступ.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1 (исходные данные по представленным параметрам у большинства пациентов отсутствовали).

### Углеводный обмен

По данным проведенного непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) с помощью системы iPRO2 в течение 144 ч (не менее 48 ч; средняя продолжительность записи составила 144 ч [120; 168]) у пациентов выявлялась стойкая эугликемия в течение суток (средняя гликемия в пределах 3,9–8,9 ммоль/л – до 89%, ниже 3,9 ммоль/л – 11%, выше 8,9 ммоль/л – 0% времени суток) (рис. 1).

В нашем исследовании средний уровень НbA<sub>1c</sub> в группе до оперативного вмешательства составил 9,1% [8,7; 11], после – снизился до целевых показателей 5,7% [5,55; 5,9]; p<0,0001 (рис. 2).

Нормализация углеводного обмена была подтверждена уровнем базального С-пептида, который составил 2,02 нг/мл [1,07; 2,77], иммунореактивного инсулина – 12,5 мкЕд/мл [11,4; 15,3]. Полученные данные соответствуют результатам ряда зарубежных исследований, проведенных еще в начале 1990-х г., по оценке базального и стимулированного уровней глюкозы и НbA<sub>1c</sub> после СТПиПЖ [8].

В редких случаях зафиксированы эпизоды легкого гипогликемического состояния, подтвержденные данными НМГ в «профессиональном» режиме. При ретроспективном опросе выяснялось, что нечетко выраженные симптомы, близкие к гипогликемиям (слабость, тремор, потливость и т.д.), развивались в вечерние и ночные часы и самостоятельно проходили без дополнительного приема углеводов. Такая картина, возможно, свидетельствует о процессе восстановления контррегулирующей системы в ответ на снижение гликемии.

В нашем исследовании лишь у одного пациента через 11 мес после операции отмечена декомпенсация углеводного обмена, сопровождающаяся стойкой постпрандиальной гипергликемией (до 15 ммоль/л), обусловленная, вероятнее всего, угасанием функции β-клеток при хроническом отторжении трансплантата на фоне грубых

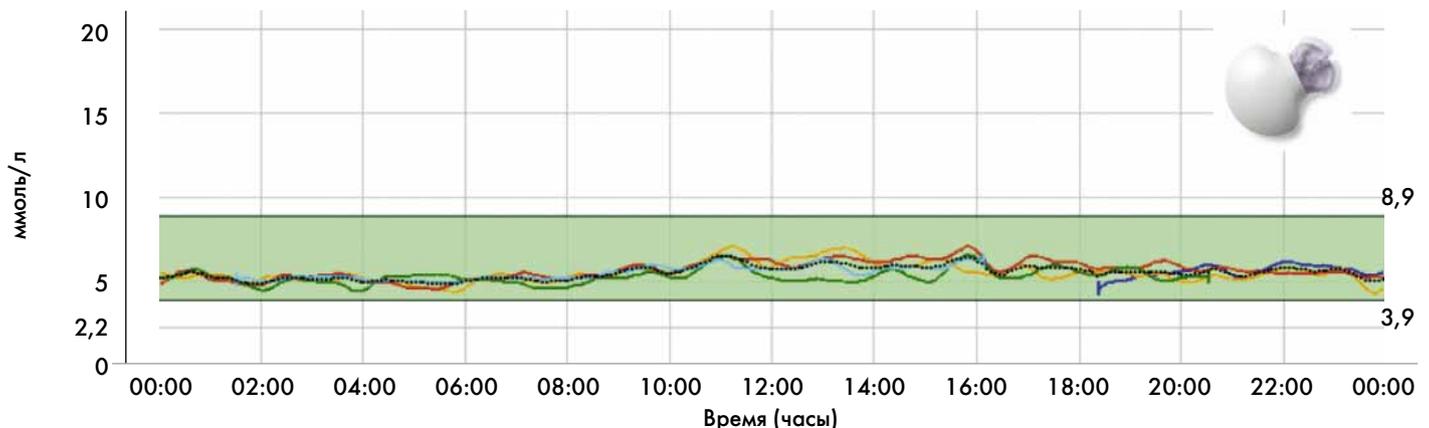


Рис. 1. Непрерывное мониторинг гликемии с помощью системы iPRO2 у пациента с СТПиПЖ.

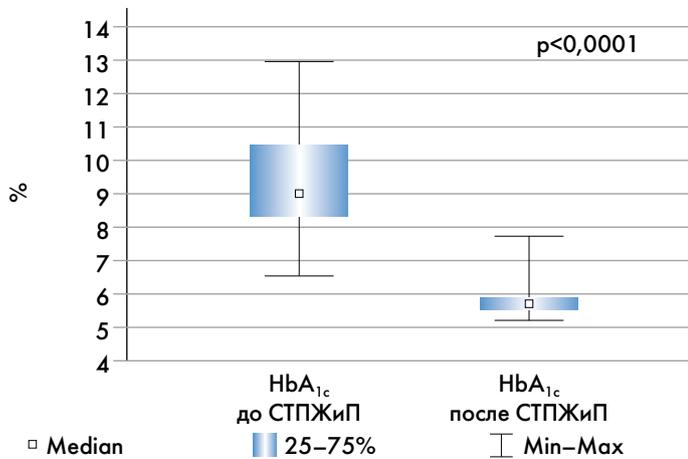


Рис. 2.  $HbA_{1c}$  (%) у пациентов с СД1 до и после STPiPJ.

диетических нарушений. Пациентом самостоятельно возобновлена инсулинотерапия аналогами инсулина человека ультракороткого действия и продолжительного действия в минимальных дозах в базис-болюсном режиме.

Развитие гипергликемии после STPiPJ может быть связано с несколькими факторами: в раннем послеоперационном периоде, как правило, с хирургическими осложнениями, развитием тромбоза, острого отторжения или панкреатита. Хроническая гипергликемия может быть результатом угасания функции  $\beta$ -клеток при хроническом отторжении трансплантата, развитии рецидивирующего аутоиммунного процесса, или токсического эффекта при длительном приеме иммуносупрессивной терапии.

#### Питательный статус

По данным антропометрических данных (ИМТ), отмечено наличие дефицита массы тела у 4 пациентов (ИМТ  $17,3 \text{ кг/м}^2$  [16,9; 17,6]), у остальных – по нижней границе нормы –  $19,6 \text{ кг/м}^2$  [17,9; 22,6] при нормальном содержании общего белка  $71 \text{ г/л}$  [69; 76] и альбумина  $41,5 \text{ г/л}$  [39; 43] в сыворотке крови. При расспросе больных зафиксировано самостоятельное целенаправленное соблюдение низкокалорийной диеты в виде резкого ограничения потребления углеводсодержащих продуктов, жиров, белков (употребление менее 6–8 ХЕ в день у женщин и менее 10 ХЕ у мужчин). У восьми пациентов наблюдались выраженные симптомы диспепсии, которые можно рассматривать как проявления гастроинтестинальной формы автономной нейропатии и последствия оперативного вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта.

С пациентами проводилось индивидуальное обучение по пищевому поведению, включающее вопросы необходимости полноценного восполнения всех компонентов питательных веществ (белки, жиры, углеводы), минеральных веществ, витаминов. Особое внимание было уделено вопросам достижения нормальной массы тела. Для данных пациентов необходима разработка специальной диетической программы, работа с диетологом в индивидуальном порядке.

#### Состояние функции почек

После оперативного вмешательства нормализация почечной функции у всех пациентов зафиксирована на 4–5-е сутки. Острых кризов отторжения почечного трансплантата за весь период наблюдения не было. В контрольные сроки наблюдения скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определенная по пробе Реберга-Тареева, составила  $76 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  [68; 90].

У 5 пациентов отмечено наличие рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, требующей систематического курсового приема антибактериальной терапии. У 2 пациентов ввиду наличия дуоденоцистоанастомоза развился геморрагический цистит с частыми обострениями. Инфекция мочевых путей – один из возможных факторов снижения выживаемости почечного трансплантата, развивающаяся вследствие хронической иммуносупрессивной терапии, достаточно частого латентного бессимптомного течения, что в конечном итоге может привести к сепсису [9]. Поэтому необходимо осуществлять строгий контроль клинико-лабораторных анализов мочи и своевременно назначать антибактериальную терапию, ориентируясь на чувствительность инфекционного агента, отсутствие нефротоксического воздействия (фторхинолоны, цефалоспорины). У пациентов нашего исследования не отмечено значимого снижения почечной функции в период обострения и лечения мочевой инфекции.

Долгосрочная нормализация гликемии может предотвратить повторное развитие ДН аллотрансплантата почки, что подтверждается данными пункционной биопсии почечного трансплантата через 5–10 лет после успешно проведенной STPiPJ. В исследовании J. Lindahl и соавт. оценивали влияние гликемии на функцию и состояние почечного трансплантата у пациентов с СД1, перенесших STPiPJ ( $n=25$ ) или изолированную ТП от живого донора ( $n=17$ ) более 10 лет назад. Данные группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, получали один и тот же режим иммуносупрессивной терапии.  $HbA_{1c}$  составлял  $5,6 \pm 0,4 \%$  и  $8,3 \pm 1,7 \%$  в группах STPiPJ и ТП соответственно ( $p < 0,001$ ). СКФ была выше в группе STPiPJ в сравнении с группой ТП ( $p < 0,03$ ). Данные проведенных биопсий почечных трансплантатов выявили утолщение базальной мембраны у пациентов с ТП (ТП –  $368,9 \pm 109,4 \text{ нм}$  против STPiPJ –  $281,0 \pm 56,7 \text{ нм}$ ;  $p=0,008$ ), что свидетельствовало о несомненном преимуществе долговременной нормогликемии, обеспеченной функционирующим ТПЖ [10].

Ранее близкие результаты были получены в работе P. Fioretto и соавт. в ходе длительного наблюдения за 8 больными СД1 с начальной или умеренно выраженной ДН после изолированной пересадки ПЖ. Биопсия почек, которая была проведена до, через 5 и спустя 10 лет после трансплантации, продемонстрировала регресс имевшихся морфологических изменений (гломерулярных и тубулоинтерстициальных), характерных для ДН. Однако этот регресс был отмечен только через 10, но не через 5 лет после успешной пересадки ПЖ с сохранением нормогликемии на фоне функционирующего трансплантата [11].

В нашем исследовании у одного пациента непосредственно после операции и повторно через 4 мес выявлена альбуминурия 55,2 мг/л, подтвержденная дважды, в связи с чем назначен прием иАПФ в минимальной дозе. У остальных пациентов отмечена нормоальбуминурия – 5,45 мг/л [2,7; 6,5].

При попытке сравнения результатов СТПиПЖ и изолированной ТП в плане выживаемости почечных трансплантатов нужно учитывать, что качество последних в случаях с СТПиПЖ, как правило, лучше (жесткая селекция доноров). Пациенты зачастую настроены на СТПиПЖ, чтобы «защитить» почечный трансплантат. Не оспаривая логичность этой мотивации, пациентам необходимо разъяснять, что продолжительность функционирования почки определяется целым комплексом факторов, включающим контроль гликемии, липидного спектра, артериального давления, анемии, длительностью диализного периода, качеством донорского материала, выраженностью других осложнений СД, состоянием сердечно-сосудистой системы, стабильностью показателей иммуносупрессии. С этой точки зрения недопустимо рассматривать результаты даже успешно-проведенной СТПиПЖ как «излечение» от СД. Более того, эти пациенты требуют регулярного мониторинга осложнений для улучшения общего прогноза.

У 62,5% пациентов непосредственно после проведения оперативного вмешательства отмечена нормализация АД в пределах целевых значений (по данным СМАД): САД 110 мм рт.ст. [105; 122], ДАД 70 мм рт.ст. [64; 80], без приема гипотензивной терапии. У 6 больных (34,5%) целевые значения АД не были достигнуты, что потребовало назначения антигипертензивных препаратов.

У 8 пациентов исследования (50%) на фоне нормализации функции почек сохранялась умеренная анемия (Hb – 112,5 г/л [104; 115]) различного генеза (алиментарного, гастроинтестинальной формы автономной диабетической нейропатии (АДН), эрозивного поражения слизистой желудка, доброкачественного образования), а также дефицита железа ((насыщение трансферрина железом) 14,02% [4,95; 24,1]). На фоне проведенной терапии, направленной на коррекцию основной причины анемии, впоследствии была инициирована терапия, включавшая внутривенное введение препаратов железа 5 пациентам, и 2 – в комбинации с рекомбинантным человеческим эритропоэтином.

В мировой литературе представлено мало данных о развитии анемии у пациентов после ТП. По данным исследования Т. Мiх и соавт., анемия встречается в 76% случаев в раннем послеоперационном периоде ТП, снижаясь до 21% в течение года после операции и возрастая к 4 году до 36% [12]. Анемия является независимым фактором прогрессирования почечной и сердечно-сосудистой патологии вследствие ишемизации органов-мишеней, что требует тщательного контроля показателей и их коррекции при необходимости.

При обследовании диагностированы минеральные и костные нарушения в рамках ХБП: выраженный гиповитаминоз D 11,8 нмоль/л [6,6; 17,4], при нормальном уровне

паратгормона 77,5 пг/мл [61; 85], фосфора 1,2 ммоль/л [1,07; 1,3], P:Ca соотношения 2,8 [2,5; 3,1]. У 8 человек диагностировано наличие выраженного остеопороза в проксимальном отделе бедренной кости – 2,8 [-2,5; -3,0], лучевой кости – 2,9 [-2,1; -3,1], а также остеопения в области поясничного отдела позвоночника – 1,95 [-1,3; -2,9] SD по Z-критерию. По поводу выявленной патологии инициирована терапия бисфосфонатами в комбинации с нативным витамином D под контролем лабораторно-инструментальных показателей. Впервые проспективное исследование по оценке минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и риску переломов у пациентов с СТПиПЖ было проведено Y. Smets в 2004 г., в котором показано наличие остеопороза до трансплантации, прогрессирование в раннем послеоперационном периоде, высокий риск переломов в течение 1-го года после СТПиПЖ. Лечение иммунодепрессантами в сочетании с гиперпаратиреозом является основной причиной потери МПКТ у реципиентов почечного трансплантата. Многими исследованиями доказано, что использование высоких доз ГКС, необходимых в ранние сроки после операции, приводит к быстрой потере костной массы в течение первых месяцев после трансплантации. Влияние циклоспорина, азатиоприна и микофенолат-мофетила дискутируется [13]. Отмечено, что сочетание витамина D и бисфосфонатов является наиболее эффективным в профилактике потери и восстановлении МПКТ у реципиентов после трансплантации органов [14].

#### Диабетическая нейропатия

Нейропатия – частое осложнение СД, при котором поражается автономная и соматическая нервная система. Как и в случаях с сосудистыми осложнениями диабета, требуется длительный период времени для обратного развития патологических симптомов полинейропатии, которая прогрессировала у пациентов в течение 20 и более лет. Проспективные исследования среди пациентов с диабетической полинейропатией показывают положительную динамику моторных и сенсорных функций через 1 год после трансплантации ПЖ и работы автономной нервной системы через 5 лет. Выраженность неврологических расстройств уменьшается в течение 10 лет вне зависимости от вида трансплантации – СТПиПЖ или ТП, доказывая, что не только уремия играет в этом роль [15].

По результатам обследования пациентов с СТПиПЖ в период наблюдения в 11 случаях выявлялись различные формы автономной диабетической нейропатии. Признаки кардиоваскулярной формы выявлены у 9 человек (56,25%) (положительная ортостатическая проба, выраженная тахикардия >100 в мин), гастроинтестинальной формы – у 8 человек (50%) (ощущение переполнения желудка, тошнота, боли в животе, запоры, диарея), урогенитальной формы – у 2 человек (12,5%) (проявление эректильной дисфункции, отсутствие позывов к мочеиспусканию). Дистальная нейропатия зарегистрирована у 10 человек, из них у 2 – отсутствие 3 видов чувствительности, у 8 человек – снижение температурной и вибрационной (рис. 3). В ходе дальнейшего наблюдения



Рис. 3. Частота диабетической нейропатии у лиц с СТПиПЖ (%).

возможно ожидать регресса всех форм нейропатии при условии контроля всех факторов, заинтересованных в поражении нервной системы.

### Состояние органа зрения

По данным медицинской документации, у всех пациентов исходно была диагностирована пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) с неоднократным проведением лазерной фотокоагуляции сосудов (ЛКС) сетчатки, четырем больным проведена факоэмульсификация катаракты с имплантацией искусственной оптической линзы (ФЭК+ИОЛ), двум – витрэктомия. Критериями прогрессирования ДР в данном исследовании были: необходимость в проведении ЛКС или витрэктомии, выраженное снижение зрения больше, чем на три строки за последний год в период наблюдения. В посттрансплантационный период проведена оценка ДР с использованием шкалы ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) – OD 65 [61; 71], OS 65 [65; 71], соответствующая высокому риску прогрессирования ПДР. У 6 человек (37,5%) в этот период потребовалось выполнение витрэктомии и дополнительных сеансов ЛКС сетчатки. Следует отметить относительно стабильное течение ДР после СТПиПЖ, обеспечившей нормогликемию, что согласуется с работой А. Pearce и соавт. [16] Другие исследования показали улучшение остроты зрения, прогноза развития ДР, но только примерно у 10% реципиентов [17, 18]. Несколько исследований отметили

стабилизацию ДР до 75% при успешно выполненной СТПиПЖ [19, 20]. В противоположность этому, ряд исследований не выявил влияния метаболической нормализации гликемии на дальнейшее развитие ДР [21, 22].

Пациенты, перенесшие операции трансплантации органов, должны быть тщательно обследованы и по поводу наличия таких заболеваний, как катаракта, глаукома, макулярный отек, которые могут прогрессировать в результате приема иммуносупрессивной терапии с использованием стероидов и ингибиторов кальциневрина [23]. В нашем исследовании у значительной части пациентов (81,3%) была впервые диагностирована катаракта, реже – вторичная катаракта (25%), потребовавшая проведения YAG-дисцизии у 3 человек, глаукома – у 25% и макулярный отек – у 12,5% пациентов (рис. 4).

Результаты обследования требуют регулярного внимания офтальмолога к данной группе пациентов, учитывая возможность прогрессирования имеющихся проблем органа зрения и необходимость своевременных вмешательств.

### Синдром диабетической стопы

Согласно проведенному исследованию, у двух пациентов выявлена острая стадия и еще у двух – прогрессирование ранее диагностированной хронической остеоартропатии Шарко (ОШ) (25%), потребовавшее консультации специалистов отделения «диабетическая стопа» и наложения индивидуальных разгрузочных по-



Рис. 4. Частота патологии органа зрения у лиц с СТПиПЖ (%).

вязок Total Contact Cast на нижние конечности и разгрузку нижних конечностей с помощью кресла-каталки. Это несколько выше, чем в исследовании G.A. Matricali и соавт., где этот показатель составил 12%. По данным литературы, предположительными факторами развития остеоартропатии являются длительность СД, декомпенсация углеводного обмена, нефропатия (дисфункция трансплантатов). Влияние иммуносупрессивной терапии на развитие ОШ остается дискуссионным [24].

Таким образом, наибольшие проблемы наших пациентов, приводящие к снижению качества жизни, определялись развитием и прогрессированием синдрома диабетической стопы. Улучшить прогноз данных пациентов может регулярное обследование у специалистов, своевременная терапия, обучение правилам ухода за ногами, ортопедическое пособие в полном объеме.

### Диабетическая макроангиопатия

Продолжительность жизни пациентов после ТП выше по сравнению с пациентами на диализе. Тем не менее, продолжительность жизни больных с функционирующим аллотрансплантатом значительно ниже, чем соответствующего возраста когорты общей популяции [25]. ХБП относится к независимым факторам риска развития сердечно-сосудистой патологии и эквивалентом ИБС по риску осложнений. Согласно популяционным данным, пациенты, находящиеся на ГД, независимо от возраста приравнены по риску сердечно-сосудистой смертности к больным в возрасте 80 лет и более. Даже несмотря на своевременно проведенную ТП при ТПН, лидирующей причиной смертности остается сердечно-сосудистая патология [26]. Столь высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии при ХБП во многом определена, наряду с традиционными факторами риска атерогенеза, также и активностью нетрадиционных (альбинурия, системное воспаление, анемия, гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, гипоальбуминемия, дефицит витамина D и др.). Сердечно-сосудистая патология – лидирующая причина депопуляции больных ХБП в эпоху развитых технологий ЗПТ.

По полученным данным, в анамнезе у одного пациента, включенного в обследование, была зарегистрирована транзиторная ишемическая атака. При обследовании после СТПиПЖ у одного пациента диагностирован безболевой инфаркт миокарда (акинезия базального задне-перегородочного сегмента ЛЖ. Гипокинезия среднего задне-перегородочного сегмента, задней и задне-боковой стенки ЛЖ на всем протяжении. Снижение глобальной систолической функции ЛЖ). По результатам Эхо-КГ у 10 человек (62%) определена гипертрофия миокарда (гипертрофия левого желудочка ГЛЖ) – ИММЛЖ 114,1 г/м<sup>2</sup> [102,5; 141], ФВЛЖ составила 62% [60;63,3]. Уровень коронарного кальция по индексу Agatston составил 244,5 [0; 130,5]. Особого внимания заслуживает факт высокого разброса значений, что, вероятно, отражает различный кардиальный профиль пациентов в предтрансплантационный период. Уровень индекса Agatston у пациентов после трансплан-

тации в совокупности с ранее отмеченной ГЛЖ может отражать необратимость некоторых сердечно-сосудистых повреждений, несмотря на проведение оптимального вида ЗПТ и позитивную динамику фосфорно-кальциевого обмена. Возможно, более ранние сроки проведения трансплантации почки (особенно додиализной) помогли бы улучшить эти показатели и общий прогноз для реципиентов. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и поражения коронарных артерий играют ключевую роль в увеличении смертности пациентов с СД1, особенно у пациентов с ТПН. Многие исследователи предполагают, что успешно проведенная СТПиПЖ может стать защитным фактором против прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и тем самым обеспечить лучший уровень выживаемости по сравнению с пациентами после одиночной ТП или получающих диализ. В 2002 г. J. Jukema и соавт. было проведено исследование по влиянию СТПиПЖ на прогрессирование коронарного атеросклероза. Целью исследования было сравнение прогрессии коронарного атеросклероза у больных с функционирующим и не функционирующим трансплантатом ПЖ после пересадки. По данным коронарографии было отмечено уменьшение диффузного и локального коронарного атеросклероза в течение 3,9 лет наблюдения в группе реципиентов с функционирующим трансплантатом ПЖ по сравнению с пациентами с нефункционирующим. Особенно примечательно, что у 38% пациентов с функционирующим ПЖ отмечалось увеличение диаметра в исследуемых сегментах коронарного дерева, что свидетельствовало о регрессе коронарного атеросклероза, при этом отсутствовал какой-либо регресс атеросклеротических бляшек у пациентов с утраченной функцией ПЖ (0%) [27].

В исследовании Morrissey P.E. и соавт. была проведена оценка влияния СТПиПЖ в сравнении с ТП на состояние периферического русла у 104 пациентов с СД1 при исходно сопоставимой выраженности сосудистых осложнений. После трансплантации было отмечено 35 новых поражений (9 ампутаций, 11 язв и 15 баллонных ангиопластик) у 18 человек из 39 СТПиПЖ по сравнению с 32 поражениями нижних конечностей (10 ампутаций, 8 язв и 14 баллонных ангиопластик) в 20 из 65 ТП ( $p=0,005$ ). Но при этом в группе ТП выявлена более высокая частота развития ИБС ( $p=0,008$ ). Эти данные показывают, что функционирование ПЖ, а также улучшение почечной функции не в полной мере способны блокировать прогрессирование заболевания периферических и коронарных сосудов у пациентов с ДН [28]. Крупномасштабные и небольшие исследования свидетельствуют о частоте ампутаций нижних конечностей после успешно проведенной СТПиПЖ в 10–23% случаев. [29]. В ретроспективном исследовании G. Woeste с участием 200 пациентов проанализировали частоту малых и больших ампутаций после СТПиПЖ, которая составила 9,5%. Длительность диализа и наличие ампутаций в анамнезе у больных СД являлись факторами риска ампутаций даже после успешной операции [30]. В нашем исследовании этот показатель составил 6,25% (одному пациенту про-

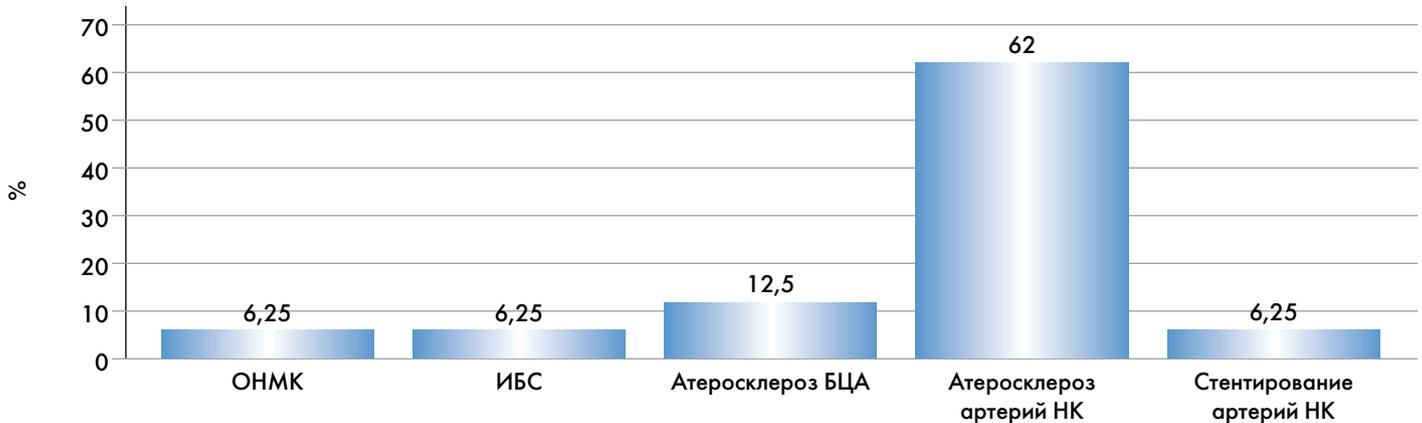


Рис. 5. Частота макрососудистых осложнений у лиц с СТППЖ (%).

ведена некрэктомия раны правой стопы с ампутацией III пальца с резекцией III плюсневой кости, впоследствии была выполнена ампутация I пальца и резекция головки I плюсневой кости по поводу присоединившегося остеомиелита). Значительно чаще развивались язвенные дефекты нижних конечностей – 31,25% с длительным вялым заживлением, вероятно, обусловленным приемом иммуносупрессивных препаратов.

Согласно нашим данным, у 81,25% (13 пациентов) выявлен нестенозирующий атеросклероз, у 40% – медиакальциноз, у 13% – стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей со стенозом обеих правых большеберцовых артерий 50%, окклюзией задней большеберцовой артерии с обеих сторон, окклюзией обеих малоберцовых артерий. У одного пациента в посттрансплантационном периоде выполнена баллонная ангиопластика и эндопротезирование магистральных артерий нижних конечностей (сегментарная окклюзия проксимальной порции поверхностной бедренной артерии на протяжении 2,5 см слева). У 32% пациентов отмечено наличие нестенозирующего атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (мах до 30–40% в области внутренней сонной артерии). Состояние периферического кровотока в дотрансплантационный период у 90% пациентов, включенных в исследование, не определялось, что затрудняет оценку влияния успешной трансплантации ПЖ на течение макроангиопатии (рис. 5).

Тем не менее, основываясь на данных анамнеза и клинической картине, можно говорить о прогрессировании сосудистых осложнений даже при благоприятном исходе

раннего послеоперационного периода. Для их минимизации необходима ответственная подготовка пациентов к процедуре трансплантации, включающая диагностику и терапию поздних осложнений диабета.

Таким образом, в ходе обследования в сроки от 6 до 48 мес (21 мес [10; 36]) у пациентов с СД1 после успешно проведенной СТППЖ определено функционирование трансплантата ПЖ в 93,75% и почки в 100% случаев. Эугликемия в течение суток сопровождалась нормализацией уровня  $HbA_{1c}$ , секреции инсулина и уровня С-пептида. На фоне нормогликемии и восстановления почечной функции у части пациентов отмечена стабилизация сосудистых осложнений при отсутствии клинических признаков регресса, однако у части больных – напротив, прогрессирование диабетических осложнений, что свидетельствует об многофакторном генезе данных осложнений и необходимости своевременной верификации, эффективной терапии и длительного наблюдения (более 5 лет) для улучшения качества жизни и прогноза.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

*Исследование проведено при спонсорской поддержке ФГБУ ЭНЦ в рамках утвержденной темы научно-исследовательской работы.*

*Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей статьи.*

## Список литературы

1. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. // Сахарный диабет. – 2013. – №3 – С. 4-10. [Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. Diabetes mellitus. 2013;16(3):4-10.] doi: 10.14341/2072-0351-811
2. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Медицинское информационное агентство; 2009. – С. 376-388. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and chronic renal diseases. Moscow: Medical news Agency; 2009; p. 376-388]
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16. – №1 – С.11-127. [Bikbov BT, Tomilina NA. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998–2011. (Report of Russian RRT Registry. Part 1). Nephrology and dialysis. 2014;16(1):11-127.]
4. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. – М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2014. [Shestakova MV, Shamkhalova MS, Jarek-Martynova IR, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, skriningu, profilaktike i lecheniyu khronicheskoy bolezni почек u bol'nykh sakharnym diabetom. Moscow: Russian association of endocrinologists; 2014.]
5. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: A task force report. American Journal of Kidney Diseases. 2004;44(3):529-542. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.05.030

6. Young BY, Gill J, Huang E, et al. Living Donor Kidney Versus Simultaneous Pancreas-Kidney Transplant in Type 1 Diabetics: An Analysis of the OPTN/UNOS Database. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2009;4(4):845-852. doi: 10.2215/CJN.02250508
7. Gruessner AC. 2011 Update on Pancreas Transplantation: Comprehensive Trend Analysis of 25,000 Cases Followed Up Over the Course of Twenty-Four Years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). The review of diabetic studies: RDS. 2011;8(1):6-16. doi: 10.1900/RDS.2011.8.6
8. Landgraf R, Nusser J, Riepl RL, et al. Metabolic and hormonal studies of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia*. 1991; 34(Suppl 1):S61-S67. doi: 10.1007/BF00587622
9. Иванникова Е.В., Викулова О.К. Нефропатия почечного трансплантата у пациента с сахарным диабетом 1 типа. // Сахарный диабет. – 2012. – №1 – С.87-93. [Ivannikova EV, Vikulova OK. Renal allograft nephropathy in patient with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2012;(1):87-93.] doi: 10.14341/2072-0351-5984
10. Lindahl JP, Reinholt F, Eide IA, et al. In type 1 diabetic patients pancreas transplanted simultaneously with kidney preserves long-term kidney graft ultrastructure better than kidney transplantation alone. *Diabetologia*. 2014; 57:(Suppl1): S13. Abstract – OP 255.
11. Fioretto P, Caramori ML, Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. *Diabetologia*. 2008;51(8):1347-1355. doi: 10.1007/s00125-008-1051-1057
12. Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3(11):1426-1433. doi:10.1046/j.1600-6135.2003.00224.x PMID:14525605
13. Smets YF, de Fijter JW, Ringers J, et al. Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Kidney Int*. 2004;66(5):2070-2076. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00986.x
14. Jeon HJ, Han M, Jeong JC, et al. Impact of vitamin D, bisphosphonate, and combination therapy on bone mineral density in kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2013;45(8):2963-2967. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.08.066
15. Martinenghi S, Comi G, Galardi G, et al. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. *Diabetologia*. 1997;40(9):1110-1112. doi: 10.1007/s001250050795
16. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, et al. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:736-740. doi: 10.1136/bjo.84.7.736
17. Zech JC, Trepsat D, Gain-Gueugnon M, et al. Ophthalmological follow-up of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation. *Diabetologia*. 1991;3 (Suppl 1):S89-91. doi: 10.1007/BF00587628 PMID:1936705
18. Black PD. Visual status of diabetic patients after pancreatic and other organ transplantation. Preliminary report. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1981;101(1):100-104. PMID:6764315
19. Königsrainer A, Miller K, Steurer W, et al. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? *Diabetologia*. 1991; 34(Suppl 1):S86-88. doi: 10.1007/BF00587627
20. Zehr PS, Milde FK, Hart LK, et al. Pancreas transplantation: assessing secondary complications and life quality. *Diabetologia* 1991;34(Suppl 1): S138-140. doi: 10.1007/BF00587641 PMID:1936680
21. Wang Q, Klein R, Moss SE, et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. *Ophthalmology* 1994;101(6): 1071-1076. doi: 10.1016/S0161-6420(94)31216-4
22. Bandello F, Vigano C, Secchi A, et al. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: a 20-case report. *Diabetologia* 1991;34(Suppl 1):S92-94. doi:10.1007/BF00587629 PMID:1936706
23. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 1999;13(4):356-362. doi:10.1034/j.1399-0012.1999.130413.x
24. Matricali GA, Bammens B, Kuypers D, et al. High rate of Charcot foot attacks early after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 2007;83(2):245-246. doi:10.1097/01.tp.0000244730.95416.c6
25. United States Renal Data System. Annual Data Report. *Cardiovascular Disease*. 2013. P. 250-262.
26. Miller LM, Sood MM, Sood AR, et al. Cardiovascular disease in end-stage renal disease: the challenge of assessing and managing cardiac disease in dialysis patients. *International Urology and Nephrology*. 2010;42(4):1007-1014. doi:10.1007/s11255-010-9857-x
27. Jukema JW, Smets YFC, van der Pijl JW, et al. 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;25(5): 906-911. doi:10.2337/diacare.25.5.906
28. Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP, et al. Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Arch Surg*. 1997;132(4):358-361; discussion 361-2. doi:10.1001/archsurg.1997.01430280032004 PMID:9108755
29. Moss SE, Klein R, Klein BEK. The 14-year incidence of lower extremity amputations in a diabetic population. *Diabetes Care*. 1999;22(6):951-959. doi:10.2337/diacare.22.6.951
30. Woeste G, Wullstein C, Pridöhl O, et al. Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. *Transpl Int*. 2003;16(2):128-132. doi:10.1111/j.1432-2277.2003.tb00274.x

**Глазунова Александра Михайловна**

клинический аспирант отделения диабетической нефропатии и гемодиализа  
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация  
**E-mail: glazunova.alex@yandex.ru**

**Арутюнова Маргарита Станиславовна**

клинический аспирант отделения диабетической нефропатии и гемодиализа  
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

**Тарасов Евгений Владимирович**

врач-эндокринолог отделения диабетической нефропатии и гемодиализа  
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

**Шамхалова Минара Шамхаловна**

д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа  
ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

**Шестакова Марина Владимировна**

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Российская Федерация

**Мойсюк Ян Геннадьевич**

д.м.н., профессор, зав. отделением трансплантации печени и почки ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова, Москва, Российская Федерация

**Пинчук Алексей Валерьевич**

зав. научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

**Дмитриев Илья Викторович**

заведующий клиническим отделением трансплантации почки и поджелудочной железы, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского, Москва, Российская Федерация

**Арзуманов Сергей Викторович**

к.м.н., зав. отделом трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии им. Н.А. Лопаткина. ФГБУ ФМИЦ им. П.А. Герцена, Москва, Российская Федерация