

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ГЛАЗУНОВА АЛЕКСАНДРА МИХАЙЛОВНА

**ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ И  
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И  
СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
И ПОЧКИ**

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Шамхалова М.Ш.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Мойсюк Я.Г.

Москва – 2016 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
------------------------	---

ВВЕДЕНИЕ.....	6
---------------	---

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, классификация, механизмы развития и прогрессирования хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 1 типа.....	11
---	----

1.2 Современные возможности терапии терминальной стадии хронической болезни почек и их влияние на метаболические, гемодинамические, гормональные факторы и динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа.....	18
--	----

1.3 Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки и ее влияние на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа .....	26
---	----

1.4 Методы эффективной подготовки к трансплантации и посттрансплантационной реабилитации больных сахарным диабетом 1 типа.....	36
--	----

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования.....	47
------------------------------	----

2.2 Общеклинические методы исследования.....	49
--	----

2.3 Специальные методы исследования.....	54
--	----

2.4 Статистический анализ.....	54
--------------------------------	----

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика обследованных больных.....	55
---	----

3.2 Влияние контроля гликемии с использованием различных режимов инсулинотерапии на состояние трансплантата, метаболические, гемодинамические, гормональные факторы и контроль поздних	
--	--

осложнений у больных СД 1 типа после трансплантации почки. .....	67
3.3 Оценка метаболических, гемодинамических, гормональных факторов и динамики поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.....	89
3.4 Оценка ранних маркеров дисфункции почечного трансплантата у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после трансплантации почки и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.....	108
ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Алгоритм ведения пациента с СД 1 в стадии терминальной почечной недостаточности.....	156

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- HbA<sub>1c</sub> - гликированный гемоглобин
- Cys C - Цистатин C
- NGAL- Нейтрофильный желатиназно-ассоциированный липокалин
- KIM-1 – молекула почечного повреждения - 1
- IL–18 - интерлейкин-18
- IP-10 - Гамма-интерферон-индуцированный протеин - 10
- MMP-9 - матриксная металлопротеиназа – 9
- TGF- $\beta$ 1 - трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1
- VEGF - эндотелиальный сосудистый фактора роста
- АГ - артериальная гипертония
- АДН – автономная диабетическая нейропатия
- АТП - аллотрансплантат почки
- ВГ – вариабельность гликемии
- ГД - гемодиализ
- ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДАД - диастолическое артериальное давление
- ДН - диабетическая нефропатия
- ДР - диабетическая ретинопатия
- ЗПТ - заместительная почечная терапия
- ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка
- ИБС- ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ - индекс массы тела
- ИРП - ишемическо-реперфузионное поражение
- ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

МАУ - микроальбуминурия

МЖП - межжелудочковая перегородка

МИИ – множественные многократные инъекции инсулина

МКН – минерально-костные нарушения

МПК – минеральная плотность кости

НМГ - непрерывный мониторинг гликемии

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ПТГ - паратгормон

ОШ – остеоартропатия Шарко

ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина

САД - систолическое артериальное давление

СД - сахарный диабет

СД1- сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СТПЖиП – сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки

ТП – трансплантация почки

ТПН – терминальная почечная недостаточность

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

УЗДС - ультразвуковое дуплексное сканирование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХДТ- хроническая дисфункция трансплантата

ЦсА - Циклоспорин А

## ВВЕДЕНИЕ

### *Актуальность темы исследования*

При длительности сахарного диабета 1 типа (СД1) более 25 лет у 25-40% пациентов развивается диабетическая нефропатия (ДН), приводящая к терминальной почечной недостаточности (ТПН) с необходимостью проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [15]. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, 5-летняя выживаемость больных СД, начавших лечение гемодиализом (ГД) в 2007 г., наиболее низкая по сравнению с другими нозологическими группами и составила 53,6% [2], что свидетельствует о ключевой роли гипергликемии в ускоренном формировании системных метаболических сдвигов, характерных для почечной недостаточности. Более высокие показатели 5-летней выживаемости пациентам с СД обеспечивает трансплантация почки (ТП) (особенно от живого родственного донора) - 90,8%, что позволяет рассматривать этот метод ЗПТ как оптимальный для данной категории больных [1]. В отсутствии живого донора сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки (СТПЖиП) рассматривается как метод лечения, обеспечивающий лучшие показатели выживаемости пациентов и почечного трансплантата по данным ретроспективного анализа Международного регистра трансплантации поджелудочной железы (IRPT) и объединенной сети по обеспечению донорскими органами (UNOS) в США [284]. Трансплантация и последующая иммуносупрессивная терапия оказывают существенное влияние на метаболические процессы у больных СД, изменяют течение его осложнений. По данным ряда авторов, отмечены положительные эффекты СТПЖиП на течение диабетических осложнений: стабилизация диабетической ретинопатии, уменьшение количеств проведения оперативных вмешательств на глазном дне [98, 153], регресс атеросклероза коронарных артерий [136], улучшение фракции выброса сердечной мышцы [159], восстановление проводимости нервной ткани [266], уменьшение симптомов гастропареза [92], снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии [198]. Несмотря на такие данные, недопустимо

рассматривать результаты даже успешно-проведенной СТПЖиП, как «излечение» от СД. Кроме того, СТПЖиП характеризуется сложным послеоперационным периодом, чреватым серьезными осложнениями и летальностью. Современные методы инсулинотерапии могут предложить альтернативный вариант улучшения метаболического контроля для пациентов с ТПН при СД1 (ТП и применение помповой инсулинотерапии), но с меньшим риском развития посттрансплантационных осложнений.

Долгосрочная выживаемость трансплантата почки, во многом обусловленная развитием возвратной нефропатии (достигающей 40% через 6 лет, 100% через 10 лет) [111], определяется целым комплексом факторов, включающим контроль артериального давления, липидного спектра, анемии, длительностью диализного периода качеством донорского органа, выраженностью и качеством управления других осложнений СД, состоянием сердечно-сосудистой системы, стабильностью показателей иммуносупрессии при лидирующей роли контроля гликемии. До настоящего времени в Российской Федерации не проводились исследования по сравнению метаболических, гормональных и гемодинамических показателей, задействованных в прогрессировании поздних осложнений диабета, функции почек, сердечно-сосудистой системы, показателей фосфорно-кальциевого обмена, состояния системы крови, а также ранних неинвазивных маркеров хронической дисфункции трансплантата у пациентов с СД1 после ТП и СТПЖиП у пациентов с СД1.

### ***Цель исследования***

Оценить метаболические, гемодинамические, гормональные факторы и динамику поздних осложнений у больных СД1 после трансплантации почки и сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки

### ***Задачи исследования***

1. Оценить метаболические, гемодинамические, гормональные факторы у больных сахарным диабетом 1 типа после ТП при различных режимах инсулинотерапии (многократные инъекции инсулина (МИИ), постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) с помощью инсулинового дозатора).

2. Оценить динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа после ТП при различных режимах инсулинотерапии (многократные инъекции инсулина (МИИ), постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) с помощью инсулинового дозатора).

3. Оценить метаболические, гемодинамические, гормональные факторы и динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа после СТПЖиП.

4. Исследовать ранние маркеры дисфункции почечного трансплантата у пациентов с СД1 после ТП и СТПЖиП.

### ***Научная новизна***

В ходе работы впервые проведена оценка влияния ТП и СТПЖиП на динамику поздних осложнений диабета, метаболические, гормональные и гемодинамические показатели, фосфорно-кальциевый обмен, систему крови, определены ранние неинвазивные маркеры дисфункции нефротрансплантата у больных с длительным течением СД1. В рамках исследования впервые проанализирована эффективность контроля гликемии при применении ППИИ с помощью инсулинового дозатора у больных СД1 после ТП.

### ***Практическая значимость***

Основываясь на полученных данных, сформированы рекомендации по ведению пациентов с СД1 после проведения ТП и СТПЖиП, в том числе по выбору оптимального режима инсулинотерапии для профилактики прогрессирования поздних осложнений диабета и полноценной посттрансплантационной реабилитации.

### ***Основные положения, выносимые на защиту***

Использование постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора у пациентов с СД1 после трансплантации почки приводит к более эффективному снижению HbA1c, снижению частоты гипогликемий и вариабельности гликемии в течение суток по сравнению с многократными инъекциями инсулина.



2. У пациентов группы постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора улучшение гликемического контроля ассоциируется с повышением скорости клубочковой фильтрации, а также с меньшим риском оперативных вмешательств по поводу патологии органа зрения и уменьшением частоты нераспознаваемой гипогликемии в сравнении с лицами на режиме многократных инъекций инсулина

3. На фоне нормогликемии и восстановления почечной функции у пациентов с сочетанной трансплантацией почки и поджелудочной железы наблюдается прогрессирование диабетических осложнений и реже стабилизация при отсутствии клинических признаков регресса.

4. Высокие уровни биомаркеров дисфункции почечного трансплантата у обследованных пациентов (включая лиц после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы) отражают персистирование процесса повреждения микроструктур почек при стабильной функции аллотрансплантатов.

#### ***Апробация работы и публикации***

Работа выполнена на базе отделений: диабетической нефропатии и гемодиализа Института диабета (директор – член-корр. РАН Шестакова М.В.) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик РАН Дедов И.И.), трансплантации печени и почки ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России (зав. отд. д.м.н., профессор Мойсюк Я.Г.), трансплантации почки и поджелудочной железы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Минздрава России (зав. науч. отд. к.м.н. Пинчук А.В), а также отделения трансплантации и заместительной почечной терапии "НИИ урологии" им. Н.А. Лопаткина. ФГБУ "ФМИЦ им. П.А. Герцена" Минздрава России (зав. отд. к.м.н. Арзуманов С.В.). Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ 02.11.2015.г. Результаты работы были представлены на 16-м и 17-м Конгрессах Европейской ассоциации эндокринологов (ECE) (Вроцлав 2014 г., Дублин 2015 г.); Конгрессе Европейских молодых ученых эндокринологов

(EYES) (Сербия 2014 г.); 8-й Международной конференции по современным технологиям и лечения диабета (ATTD) (Париж 2015 г.), VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва 2015 г.); 50-м и 51-м Конгрессах Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) (Австрия 2014 г., Стокгольм 2015 г.).

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 3 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов, рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### *1.1. Эпидемиология, классификация, механизмы развития и прогрессирования хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 1 типа*

Распространенность СД продолжает неуклонно расти во всем мире. По прогнозам Международной федерации диабета (IDF), к 2035 г. она достигнет – 591,9 млн, с расходами на лечение до 627 млрд долларов США [24]. В Российской Федерации численность больных СД составляет 4 045 564, из них СД1 страдают 340 462 человек [11]. СД во всех его формах является тяжелым социальным и экономическим бременем для любой страны мира, независимо от уровня ее доходов.

ДН – одно из наиболее грозных сосудистых осложнений диабета, характеризующееся развитием узелкового или диффузного гломерулосклероза и приводящее к ТПН с необходимостью проведения ЗПТ – проведение диализа или ТП [15]. Каждый третий пациент с СД (1 и 2 типа) имеет почечную патологию различной степени выраженности [14]. Частота развития ДН находится в прямой зависимости от длительности заболевания с максимальным пиком в сроки от 15 до 20 лет течения СД. Учитывая темпы роста больных диабетом и распространенность ДН (в среднем 30%), можно ожидать к 2035 году популяцию больных СД и почечной патологией в количестве 177,6 млн человек [24]. Несмотря на большие достижения за последние 25 лет в контроле гликемии и ренопротективной терапии, продолжается рост ТПН у больных СД1, оставаясь основной причиной их заболеваемости и смертности. Объединенная Система Данных о Донорских Почках США (USRDS) представила данные о росте новых

случаев ТПН на 9% в год у лиц с СД1 (европеоидов) в возрасте от 20 до 49 лет в период с 1990 до 2006 гг. [156]. Примечателен самый высокий рост в возрастной группе 40-49 лет, свидетельствующий о том, что успехи в ведении пациентов с СД1 в последние 25 лет не снижают риск ТПН, но дают отсрочку в ее развитии соответственно возрасту пациента и длительности заболевания. По данным локальных регистров распространенность ДН в Российской Федерации на 2014 г. составляет около 20,2% у пациентов с СД1 и всего 5% у пациентов с СД [11]. По результатам активного скрининга в рамках реализации подпрограммы «Сахарный Диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» этот показатель (для больных СД1 и СД2) варьировал и в среднем составил 40% (20-50%) [13].

В некоторых странах Америки и Азии в последнее десятилетие ДН стала занимать первое место по потребности в ЗПТ (40–60%), опередив при этом первичнопочечные заболевания (гломерулонефрит, пиелонефрит, поликистоз почек и др.) [29]. По данным регистра Европейского сообщества нефрологов (Era-Edta Register), общее число случаев "диабетической" ТПН в европейских странах составляет в среднем от 26 до 33,8%, при этом безусловно преобладают больные с СД2, однако следует отметить достаточно большое представительство пациентов с СД1 [231]. USRDS в 2014 году представила показатели больных СД (преимущественно 2 типа) в структуре ТПН: в Мексике – 59%, Японии – 45%, США - 44,0%, Австралии – 36%, Российской Федерации – 17% [32]. Доля пациентов с СД продолжает расти в структуре впервые выявляемой ТПН.

Сложившаяся ситуация определяется общим ростом числа больных СД и поздней диагностикой заболевания (прежде всего, СД 2), неудовлетворительным контролем гликемии и артериального давления (АД), повышением выживаемости за счет улучшения сердечно - сосудистого прогноза, а также более широкой отменой ограничений для лечения данных больных ЗПТ [29].

По данным Российского регистра заместительной почечной терапии на 2011 г., больные СД составляют 12,2% среди пациентов, получающих ГД, 17,6% - перитонеальный диализ (ПД) и 5,6% - с функционирующим трансплантатом

почки [2]. Несмотря на положительную тенденцию, эти показатели отражают сохраняющийся дефицит диализных мест и низкую обеспеченность трансплантацией почки для больных СД. Менее учтенной и исследованной остается когорта больных СД с начальной и умеренной почечной недостаточностью, что затрудняет прогнозирование динамики распространенности ТПН и потребности в ЗПТ.

Прогноз больных с СД на диализе остается сложным. Он сопоставим с таковым для лиц с сердечной недостаточностью и агрессивными формами рака. Пятилетняя выживаемость этих пациентов около 50% [30].

Оптимальным методом ЗПТ для больных СД можно считать ТП (особенно живой родственной). По данным Российского регистра заместительной почечной терапии 5-летняя выживаемость больных СД, которым была выполнена трансплантация почки в 2007-2011 гг (с 3 месяца после трансплантации) достигала 90,8% [1]. Однако обеспеченность трансплантацией в РФ остается очень низкой. В перерасчете на 1 млн населения число ТП составило в 2014 году 7 (в абсолютных цифрах – 1026) [4], тогда как в Европе аналогичный показатель находится в диапазоне 30-103 [23]. При возрастающей потребности в ТП лишь 20% из числа потенциальных реципиентов листа ожидания (включая больных СД) была выполнена эта операция. При такой ситуации увеличивается период пребывания в листе ожидания и формируется неблагоприятный общий прогноз для пациентов.

Помимо медицинских преимуществ, трансплантация экономически более выгодный метод ЗПТ. По данным USDRS 2014 ежегодные расходы на пациентов с ТП 40 922 долларов США (для сравнения аналогичные расходы при ГД составляют 87 945, а при ПД - 71 630 долларов США) [31]. Необходимость программ ренопротекции очевидна. Это подтверждают экономические исследования, показавшие расчетное снижение 10-летних расходов при замедлении снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с  $СКФ \leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: на 10% - 19, на 20% - 39 и 30% - 60 млрд долларов США [20].

Важным этапом для унификации диагностики, лечения и профилактики почечной патологии при СД имело принятие наднормативного понятия хронической болезни почек (ХБП) [27], включающего повреждения почек или снижение СКФ менее  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  в течение более трех месяцев, вне зависимости от первичного диагноза. Стадии ХБП определяются по величине СКФ, наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэскреторных функций.

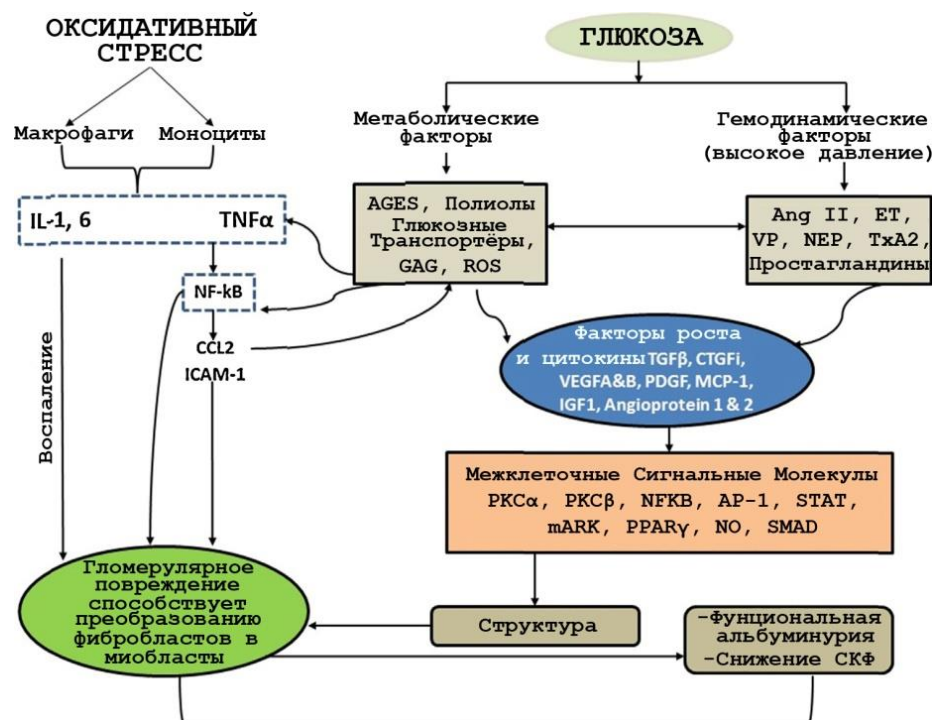
«Золотым стандартом» измерения СКФ остаются клиренсовые методы, необходимые в ряде ситуаций (беременность, нестандартные размеры поверхности тела, истощение, ожирение, вегетарианство, назначение нефротоксичных препаратов, острое почечное повреждение, определение начала ЗПТ и т.д.). В обычной клинической практике для расчета СКФ могут быть использованы простые способы расчета клиренса креатинина, позволяющие обходиться без суточного сбора мочи (формулы Кокрофта-Голта, MDRD, CKD-EPI).

Современная диагностика ДН в рамках ХБП подразумевает наряду с СКФ исследование и второго маркера почечной функции – АУ, категории которого определяются по соотношению альбумина/креатинина в утренней моче или по суточной экскреции альбумина (A1, A2, A3) [12].

Наиболее распространенной причиной повреждения почек при СД1 является классическая модель развития ДН. Пусковой причиной, вызывающей сосудистые осложнения СД, является гипергликемия, активирующая действия факторов прогрессирования патологии почек (внутриклубочковую гипертензию, системную гипертензию, гиперлипидемию и т. д.), которые вызывают повреждение почек на уровне клетки посредством медиаторов воспаления и др. Взаимодействие всех перечисленных факторов происходит под генетическим контролем, определяющим большую или меньшую чувствительность почек к воздействию патологических агентов. Основная роль в процессе внутриклубочковой гипертензии принадлежит дисбалансу тонуса приносящей и

выносящей артериол клубочка, повышается градиент внутриклубочкового гидравлического давления, что приводит к гипертензии в отдельно взятом нефроне и суммарной гиперфилтрации в органе в целом. Длительное воздействие мощного гидравлического пресса, вызывая механическое раздражение прилежащих структур клубочка, способствует гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангиума с последующим увеличением объема мезенгимального матрикса и начальными склеротическими процессами, увеличению вещества базальной мембраны клубочков (БМК) с нарушением ее архитектоники и проницаемости для белков, липидов и других компонентов плазмы, которые, откладываясь в мезангии, приводят к фиброзу [14].

В отчетах исследований, проведенных в течение последних 5-ти лет, показано, что оксидативный стресс [255], воспаление [203] и фиброз являются ключевыми моментами в прогрессировании ДН, что предоставляет огромный выбор потенциальных точек воздействия при лечении. Оксидативный стресс является состоянием накопления активных форм кислорода (ROS), возникающие при длительной гипергликемии и АГ вызывая их чрезмерное производство, нарушая факторы регулирования анти-оксидантной защиты, в результате чего начинается процесс долгосрочного повреждения почечного интерстиция. Это приводит к почечному артериосклерозу, увеличивает сосудистую проницаемость, структурное и функциональное повреждение. ROS стимулирует такие медиаторы, как и внеклеточные регулируемые протеинкиназы (ERK), митоген-активные протеинкиназы (p38), ядерный фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) и активатор протеина-1 (AP-1), вызывая ряд клеточных ответов, способствующих развитию ДН. Активация никотинамидаденина динуклеотид фосфата [269] и протеинкиназы C [213], усиленное образование конечных продуктов гликирования (AGEs) [58] и полиольного пути [210] являются главными ресурсами ROS (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Основные пути, участие молекулярных медиаторов в развития ДН.**

Адаптирована с [36] Сокращения: IL - 1, 6, интерлейкин 1,6; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; NF-kB – ядерный фактор kB; CCL2 – хемокин (motif) лиганд 2, также называемый моноцитарный хемотаксический протеин -1 (MCP-1); ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии; PKC – протеинкиназа C; AGEs - конечные продукты гликирования; AP-1 - активатор протеина-1; CTGF - фактор роста соединительной ткани; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; MCP-1 - моноцитарный хемотаксический протеин -1; NEP – нейтральная эндопептидаза; NO – оксид азота; PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена -1; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; PPAR $\gamma$  – рецептор гамма, активизирующий пролиферацию пероксисом; ROS - активные формы кислорода; STAT – преобразующий и активирующий сигнал; TGF- $\beta$  - трансформирующий фактора роста- $\beta$ 1; TXA - тромбоксан; VEGF - эндотелиальный сосудистый фактора роста; VP.

Оксидативный стресс и воспаление, приводит к значительному разрушению нормальной структуры и функции почечной ткани, а в дальнейшем к развитию фиброза. Утолщение БМК, гипертрофия клубочков и расширение мезангиального матрикса являются важными патогенными факторами фиброза почечной ткани.

Молекулярный механизм микрососудистого поражения ДН очень сложен. Каждый из путей, описанных выше, зависим и взаимосвязан друг с другом. И метаболические и гемодинамические изменения в почке в результате



гипергликемии вызывают молекулярные пути, которые способствуют поражению гломерулярного и тубулоинтерстициального аппаратов [19].

Согласно имеющимся сегодня рекомендациям диагноз ДН основывается на определении СКФ и альбуминурии, что дает представление о состоянии почек в момент обследования, но не дают информацию о скорости снижения почечной функции и возможном установлении времени развития ТПН. Поиск маркеров такого толка необходим для эффективных терапевтических подходов профилактики и/или замедления прогрессирования ренальной дисфункции. Альбуминурия-центрическая модель рассматривает микроальбуминурию (МАУ) в качестве показателя манифестации патологического процесса, ведущего к протеинурии, снижению СКФ и, в конечном счете, к ТПН. Поэтому профилактика развития и контроль МАУ и протеинурии стала стратегией снижения риска ТПН у лиц с СД1. Но публикации последних 15 лет выявили тенденцию к изменению статуса МАУ от фактора риска к маркеру риска ДН, непосредственно не вовлеченному в генезис патологии, но, тем не менее, определяющему патофизиологическое состояние по аналогии с воспалением или инфекцией. В этом контексте МАУ следует рассматривать скорее, как маркер риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и ХБП. Сама по себе, особенно при СКФ более 60 мл/мин, она не может быть синонимом определенно установленной почечной патологии при СД [45]. В проспективном исследовании Джослинского центра (США) показано прогрессивное снижение почечной функции (снижение СКФ > 3,5 мл/мин/год) при длительном наблюдении пациентов с СД1 - в 10% при нормоальбуминурии, 32% - при микроальбуминурии и 50% - при протеинурии. Альбуминурия (АУ) может прогрессировать и регрессировать у пациентов с СД1 и не привести к терминальной стадии в большинстве случаев, тогда как инициированный патологический процесс снижения почечной функции у определенного числа лиц принимает необратимый характер и всегда завершается ТПН [3]. Ситуация осложняется ограниченными возможностями определения пациентов с быстрым, умеренным и медленным прогрессированием патологического процесса. Вариабельность этого показателя может быть

детерминирована различными механизмами и, помимо прогностической значимости, определяет персонифицированный выбор методов лечения, включая наиболее агрессивный, для лиц с СД1 и ХБП.

***1.2. Современные возможности терапии терминальной стадии хронической болезни почек и их влияние на метаболические, гемодинамические, гормональные факторы и динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа***

В 60-х гг. впервые были внедрены экстракорпоральные методы лечения для больных с ТПН. Однако в тот период времени выживаемость больных с СД на ГД в течение одного года составляла не более 20% [176]. В 70-е гг. в развитых странах ТП на ранних этапах развития была малодоступным методом лечения. Трансплантационная иммунология и иммуносупрессивная терапия пребывали в периоде становления, и для большинства пациентов диагноз «ТПН» был смертным приговором. В последующие десятилетия по мере развития новых технологий ЗПТ, ситуация изменилась, и в развитых странах мира (США, Япония, Германия) ДН вышла на первое место в структуре почечных заболеваний [6]. В связи с особенностями клинической картины ТПН при СД и тяжестью сопутствующей патологии показания к началу ЗПТ у этих больных возникают раньше, чем при других, "недиабетических" поражениях почек [10].

При снижении СКФ менее 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, тяжелой гипергидратации с риском развития отека легких, серозите, выраженном зуде, метаболическом ацидозе, нарастании белково-энергетической недостаточности, электролитных нарушений, неконтролируемом АД, изменении ментального статуса на фоне

уремической интоксикации оцениваются показания и противопоказания к применению методов заместительной терапии: ГД, ПД и ТП.

По данным отчета USRDS 2014 г., выживаемость диализных пациентов с СД в США составляет 64,4% в течение 2 лет и прогрессивно снижается к 5 годам до 37,2% от начала ЗПТ. При сравнении данных с недиабетической когортой пациентов - выживаемость составляет 83,4% и 53,8%, соответственно [30]. Лидирующей причиной смертности у данных пациентов остаются сердечно-сосудистые осложнения (ССО) (риск смерти в 10-20 раз выше у диализных пациентов по сравнению с общей популяцией) [68]. Высокая смертность может быть обусловлена наличием многочисленных факторов риска развития сосудистых осложнений при ХБП у пациентов с СД уже на преддиализной стадии [9].

Почти у всех пациентов на той или иной стадии прогрессирования почечной патологии появляется АГ, и многие из них нуждаются в многокомпонентной антигипертензивной терапии. Среди пациентов с ТПН и получающих лечение ГД, отсутствие суточных колебаний АД и его снижения ночью отмечено у 74 – 82% пациентов, что свидетельствует о нарушении циркадного ритма [61]. В работе Cheigh JS. и соавт., используя показания СМАД, выявили, что АГ не контролируется должным образом у большей половины пациентов, получающих ГД, несмотря на получение антигипертензивной терапии, что в свою очередь, частично объясняет, почему сердечные и цереброваскулярные заболевания остаются основными причинами смертности у данной категории больных [66].

Одним из осложнений, определяющих высокий риск инвалидизации и летальности больных СД с ТПН на ЗПТ, являются заболевания периферических артерий нижних конечностей [237], которые ассоциированы с возрастом и длительностью диализной терапии [171].

Диализная терапия является независимым фактором риска развития язвенных дефектов в рамках синдрома диабетической стопы (СДС), требующей интенсивного наблюдения за состоянием нижних конечностей. В исследовании

Ndip A и соавт. была продемонстрирована независимая ассоциация между распространенностью язвенных дефектов стопы и заболеваниями периферических артерий нижних конечностей, а также связь с язвами в анамнезе у пациентов с СД, получающих диализную терапию [206]. Полагают, что резкие изменения гемодинамики во время ГД приводят к интрадиализному снижению капиллярного кровотока или тканевой оксигенации (транскутанного напряжения кислорода), играющих определенную роль в длительном заживлении язвенных дефектов и ран [205]. При этом риск ампутаций у больных СД с ТПН в 10 раз выше, чем в общей популяции пациентов с диабетом [206]. По данным английских исследователей исходом диабетических язв у больных СД с ТПН в 68% случаев являются высокие ампутации, из них 56% с летальным исходом [93].

Уремическая нейропатия является осложнением ТПН при достижении СКФ менее 12 мл/мин, в основном обусловленная накоплением токсинов. Она оказывает влияние на центральную, периферическую, автономную нервную систему. У пациентов с СД симптомы диабетической полинейропатии могут пересекаться с уремической и ухудшать ситуацию [155]. Она же может явиться причиной боли и синдрома беспокойных ног [283]. Автономная нейропатия может проявляться различными нарушениями сердечного ритма, и отвечать за колебания АД во время и после сеанса ГД. Стойкого улучшения можно добиться после интенсификации лечения диализом и контроля гликемии [205].

Другим осложнением, ассоциированным с ТПН, является нефрогенная анемия [75]. Анемия возникает раньше и является более тяжелой при ХБП, связанной с диабетом, чем без СД [37]. Около четверти (20 - 31%) больных СД со СКФ < 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> страдают анемией с уровнем Hb < 110 г/л. При этом доля этих пациентов возрастает до 27-42% при СКФ < 50 мл/мин/1.73м<sup>2</sup> [208]. Внедрение препаратов из группы рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) в антианемическую терапию приводит к снижению необходимости переливания крови (особенно важно для минимизации риска аллосенсибилизации у пациентов, подходящих для трансплантации) и улучшает качество жизни этих пациентов [240].

Минерально-костные нарушения (МКН) являются неотъемлемой составляющей частью ТПН [34]. Гиперфосфатемия, сопровождает пациентов на всем протяжении диализной терапии. При этом фосфор является наиболее значимым и изученным активатором сосудистой кальцификации. В исследовании The Spokane Heart Study было продемонстрировано, что высокий уровень сывороточного фосфора является независимым предиктором кальцификации коронарных артерий, которая, в свою очередь, была сравнима с традиционными факторами риска развития ИБС [272]. У пациентов с ХБП С 3–4 в различные сроки развивается вначале функциональный, а позже абсолютный дефицит витамина D. У пациентов, находящихся на диализе, распространенность дефицита витамина D может достигать 90% [154]. Доказано, что дефицит витамина D ассоциирован с повышенной жесткостью артерий, более высокой распространенностью сосудистой кальцификации [173], инсультом [82], ГЛЖ [60] и повышенным риском всех причин смертности, в том числе от сердечно-сосудистой патологии [82]. При этом доказано, что у больных с СД дефицит витамина D значительно выше (37,0%) по сравнению с пациентами без СД 24,0%,  $p = 0.009$ . Дефицит витамина D остается независимым предиктором смертности у диализных пациентов с СД (ОШ = 1.71; 95% ДИ 1.21 до 2,43,  $P = 0,003$ ) [248]. Данные обсервационных исследований показали, что пациенты с ХБП и высоким уровнем сывороточного ПТГ (ВГПТ), имеют повышенный риск смертности [73, 100, 267]. Выраженный гиперпаратиреоз потенциально приводит к нарушению целостности костной ткани с формированием ренальной остеодистрофии и риску развития переломов [130]. Лечение одним из нескольких видов стеролов витамина D (активной формы) может восстановить структуру, ремоделирование костной ткани, снизить содержание ПТГ в плазме. Более новые терапевтические агенты, такие как кальцимиметики, могут оказаться альтернативным способом контроля избыточной секреции ПТГ, не вызывающим ухудшения расстройства метаболизма кальция и фосфора [91].

Таким образом, к моменту развития ТПН в организме наступают тяжелые изменения, характерные для уремии, и, несмотря на то, что диализ выводит

больного из этого тяжелого состояния и корректирует развившиеся нарушения гомеостаза, прогрессирование почечной недостаточности и ее осложнений он предотвратить не может. В итоге, пациент остается в состоянии перманентной болезни с постепенно прогрессирующими нарушениями со стороны всех органов и систем, и, в первую очередь, со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленными как имеющейся ТПН, так и самой диализной терапией.

Соматически сохраненные пациенты, непродолжительное время получающие диализную терапию и впоследствии подвергшиеся трансплантации имеют значительно меньший риск смерти, чем пациенты, длительное время получавшие диализ [18, 21, 179]. При отсутствии противопоказаний необходимо ориентировать пациентов на перспективу ТП, рассматривая ГД или ПД как временный этап при подготовке к трансплантации. Согласно рекомендациям сообщества Болезнь почек – улучшение глобальных результатов лечения (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) [25] имеются преимущества при ТП от живого донора лицам с СКФ  $<20$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. ТП – метод ЗПТ, обеспечивающий полное излечение от почечной недостаточности на период функционирования трансплантата, лучшую реабилитацию и выживаемость. Однолетняя выживаемость пациентов после аллотрансплантации трупной почки составляет 92,5%, через 5 лет – 73,7%, при родственной трансплантации – 99,2% и 87%, соответственно [30]. Как на диализе, так и после трансплантации, основной причиной летальности остается сердечно-сосудистая патология, включающая хроническую сердечную недостаточность, ИМ и цереброваскулярные заболевания. Традиционные факторы риска ССЗ в общей популяции остаются актуальными и для реципиентов ТП [141]. Некоторые из них, такие как СД и АГ, наряду с другими заболеваниями, особенно гиперлипидемией, анемией, могут вновь возникать из-за побочного действия получаемой иммуносупрессии [54]. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия составляют 40 и 60%, соответственно, среди реципиентов аллотрансплантата почки (АТП) [140]. Наиболее существенная причина гиперлипидемии – побочное действие иммуносупрессантов. Сиролимус, циклоспорин (ЦсА), такролимус (в

порядке убывания выраженности влияния) повышают уровень липидов в крови различной степени. Преимущественно повышение липидов имеет тенденцию к максимальному пику к 2-3-м месяцам после ТП. К другим причинам относятся прием ГКС в высоких дозах, нарушение диеты, генетическая предрасположенность и дисфункция трансплантата [127, 129]. Применение гиполипидемической диеты [74] и терапии [67, 127, 207] снижают сердечно-сосудистые риски у пациентов с ХБП. В проведенном мета-анализе Palmer SC и соавт. [209, 220] были получены аналогичные результаты у пациентов с ТП.

Пациенты с АГ находятся в группе повышенного риска прогрессирования дисфункции аллотрансплантата. В разных исследованиях показано преобладание АГ от 75 до 95% у пациентов после ТП [251], преимущественно в первые три месяца после оперативного вмешательства с постепенным снижением до 50 - 60% пациентов к концу первого года обследования [293]. Opelz и соавт. [233] при обследовании в течение 7 лет большой когорты трансплантированных пациентов (29.751), сообщили, что до 55% пациентов с ТП не достигают целевых показателей АД. Повышение САД на каждые 10 мм рт.ст. независимо увеличивают риск смертности в 18% и приводят к потере функции АТП в 17% случаев [293]. Некоторые причины, включающие, в том числе и хронические иммунологические процессы, отторжение и стеноз пересаженной почечной артерии, могут приводить к развитию АГ после ТП, которые в данном случае составляют всего лишь 5 – 10%. Наиболее распространенной причиной АГ после ТП остаются возвратная болезнь почек, лечение ГКС и прием ингибиторов кальциневрина (преимущественно ЦсА), а также дисфункции трансплантата, и ожирение [44].

По последним данным ежегодного отчета USRDS, указано, что около 50% пациентов, перенесших трансплантацию можно классифицировать как страдающих ожирением или морбидным ожирением [177]. Данная патология может предрасполагать к развитию инсулинорезистентности, СД, ИБС, и снижению выживаемости АТП [84]. При осмотре пациентов через 6 лет после перенесенной операции у 63% реципиентов были выявлены критерии

метаболического синдрома, который был связан со снижением выживаемости трансплантата [63] и увеличением числа ССЗ [40, 72]. Отсутствие строгих ограничений в питании после проведения ТП, а также применение ГКС терапии, способствуют набору веса в посттрансплантационном периоде [124]. В нескольких работах с протоколами, не использующими ГКС, было отмечено небольшое снижение веса после ТП [115], однако в других исследованиях такой закономерности выявлено не было [236, 271]. Мотивация пациента, соблюдение диеты и физические упражнения, специально разработанные программы для потеря веса могут помочь пациентам достичь целей в снижении веса [64].

Как известно, анемия приводит к ГЛЖ и застойной сердечной недостаточности, что может способствовать увеличению смертности [109] в результате сердечно-сосудистых событий у реципиентов АТП. Было показано, что анемия у реципиентов почечного трансплантата достоверно увеличивает риск смертности в 3,18 раз, в 2,67 раз риск потери трансплантата, и в 1,78 раз увеличивает риск отторжения трансплантата в течение 4 лет наблюдения [195]. Уровень Hb <110 г/л в течение первых 3-х месяцев после операции был ассоциирован с худшим прогнозом выживаемости пациентов и почечного трансплантата (повышенным риском отторжения) по сравнению с пациентами без анемии [291]. В итоге коррекция анемии в ранний и поздний периоды после ТП необходима для предупреждения развития неблагоприятных событий, таких как сердечно-сосудистые заболевания, снижения функции и рисков потери аллотрансплантата.

Успешная трансплантация способна «обратить вспять» многие осложнения ТПН, однако, нарушения костного и минерального метаболизма, могут сохраняться и прогрессировать [87]. Часто, потеря массы плотности кости (МПК) происходит в первый год после трансплантации органов в связи с побочным действием максимальных доз получаемых иммуносупрессивных препаратов [157]. Длительное применение ГКС связано со снижением костеобразования, повышенной резорбцией и остеонекрозом [62, 150]. Ингибиторы кальциневрина, включая ЦсА и такролимус, в нескольких исследованиях были ассоциированы с



развитием остеопороза. Тем не менее, их влияние на костный скелет остается дискуссионным. Необходимо учитывать, что роль влияния на процессы костного метаболизма ЦсА и такролимуса трудно оценить, поскольку их эффекты могут быть замаскированы одновременным действием ГКС [164]. После успешной ТП, как правило, метаболические нарушения, возникающие во время ТПН, нивелируются: уровень кальция сыворотки крови нормализуется в течение 3-6 месяцев. Однако, гиперкальциемия ( $> 2.62$  ммоль/л или  $10,5$  мг/дл) встречается в 30% и 12% случаев у реципиентов почечного трансплантата через 1 год и 5 лет после операции, соответственно [87]. Гипофосфатемия наблюдается временно у 90% больных в раннем посттрансплантационном периоде (фосфор  $>0,74$  и  $\leq 1,5$  ммоль/л), в основном обусловленным снижением содержания в сыворотке крови фактора роста фибробластов - 23 (FGF-23), который после ТП уменьшается ( $> 95\%$ ) [86, 87]. Наличие дефицита витамина D встречается у 59% - 91% пациентов, перенесших трансплантацию и может сохраняться в течение последующего года после операции [119]. ПТГ достаточно быстро снижается в течение первых 3-6 месяцев (примерно на 50%), однако, впоследствии снижение ПТГ становится более медленным. Тем не менее, сохраняющийся повышенный уровень ПТГ, несмотря на нормализацию почечной функции, встречается у 25% реципиентов АТП через 1 год после проведенной операции [137]. Так называемый «третичный гиперпаратиреоз» или персистирующий гиперпаратиреоз может вызывать серьезные нарушения, такие как кальцификация мягких тканей, гипофосфатемия и гиперкальциурия, снижение МПК и увеличение риска переломов [226]. Лечение гиперпаратиреоза можно проводить посредством консервативной терапии, включающей в себя применение цинакальцета [71], или хирургического вмешательства (паратиреоидэктомии). Добавление к терапии нативного препарата холекальциферола, по данным литературы, способствует нормализации уровня витамина D [246].

К антирезорбтивным препаратам относится зарекомендовавшая себя группа препаратов бисфосфонатов, которые уменьшают резорбцию, и улучшают состояние костной ткани в поясничном отделе позвоночника, в области шейки

бедренной кости у пациентов, получающих ГСК [99]. Недавно проведенные исследования показали эффективность совместного применения метаболитов витамина D и бисфосфонатов, повышающих МПК у реципиентов с ТП [294]. Новый препарат - деносумаб (моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости. Представляется важным возможность назначения данного препарата пациентам с нарушением функции почек без повышения риска побочных явлений [131].

Таким образом, у пациентов после успешной ТП клиническое улучшение проявляется в нормализации почечной функции, уровня фосфора, кальция, витамина D, стабилизации АД, повышении уровня Hb, снятии симптомов уремической интоксикации, что определяет снижение риска смертности и сердечно-сосудистых событий, улучшение качества жизни по сравнению с пациентами, продолжающими получать диализную терапию.

### ***1.3. Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки и ее влияние на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа***

Первая трансплантация СТПЖиП для лечения СД в стадии ТПН была произведена Kelly и Lillehei 16 декабря 1966 года в Миннесоте [142]. В ранние «пионерские» годы многие центры прошли через «курсы обучения» в связи со значительными осложнениями данной операции и высокой смертностью пациентов [9].

Несмотря на совершенствование хирургической техники и использование более эффективных антибактериальных и иммуносупрессивных препаратов, трансплантации ПЖ (ТПЖ) сопровождается самым высоким уровнем послеоперационных осложнений по сравнению с трансплантацией других солидных органов [110]. По данным мировой литературы, только на 101-й день после трансплантации риск смертности становится сопоставим с риском в группе пациентов, все еще находящихся в листе ожидания. Это наблюдение отражает факт значительного влияния послеоперационных осложнений, как на раннюю выживаемость пациентов, так и на отдаленные результаты [105].

На сегодняшний день в мире проведено более 32 тыс подобных операций. В США 78% от общего числа ТПЖ выполняется при СТПЖиП, в 16% после ТП, и в 7% - изолированная ТПЖ. За пределами США преобладает СТПЖиП (91%) по сравнению с ТПЖ после ТП и изолированной ТПЖ (каждая по 4%) [42]. По данным VII сообщения регистра Российского трансплантологического общества с 2006 по 2014 год в РФ проведено всего лишь 123 операции по ТПЖ, 90% из которых составляют СТПЖиП [4]. Согласно Всемирному регистру трансплантаций ПЖ (International Pancreas Transplant Registry, IPTR) выживаемость реципиентов после проведенной СТПЖиП в течение первого года достигает 95-97% (при этом однолетняя выживаемость ТПЖ – 88,4%, почечного трансплантата – 94%); 10-летняя выживаемость составляет 75%, а 15-летняя – 56% (у 36% с функционирующей ПЖ) [106].

Американская диабетическая ассоциация (ADA) рассматривает СТПЖиП как наиболее радикальный метод лечения больных ТПН в исходе ДН [15]. Наиболее очевидным преимуществом является свобода от введения инсулина, нормализация уровня глюкозы в крови без эпизодов гипогликемии, свобода от диализа, улучшение качества жизни [16]. По данным ряда авторов, эти преимущества в ряде случаев способны минимизировать многие из вторичных осложнений диабета, а также улучшить показатели выживаемости пациентов по сравнению с одиночной ТП [145].

В течение последней декады были проведены исследования, которые продемонстрировали эффективность СТПЖиП в повышении выживаемости пациентов. При проведении регрессионного анализа данных выживаемости реципиентов после СТПЖиП, наблюдаемая/ожидаемая продолжительность жизни пациентов была намного выше в группе СТПЖиП ( $n=335$ ) по сравнению с пациентами СД, после перенесенной трупной ТП ( $n=147$ ) и родственной ( $n = 160$ ) ТП ( $p=0,004$ ) [5]. Mohan P. и соавт. [194] оценили выживаемость пациентов с СТПЖиП (50 реципиентов) и с СД1 после ТП (51 реципиент) в течение 1, 3, 5 и 8-лет. Явное преимущество было в группе СТПЖиП в сравнении с группой ТП (96, 93, 89 и 77 против 93, 75, 57 и 47%, соответственно). В аналогичном исследовании Orsenigo E. и соавт. [216] был подтвержден такой же результат в когорте больных, включавшей 200 пациентов с СТПЖиП. Примечательна протективная функция трансплантата ПЖ на выживаемость и функцию почечного трансплантата по данным этих исследований.

Однако, следует отметить, что больные, перенесшие комбинированную трансплантацию чаще моложе и в хорошем физическом состоянии, имеют более короткое время пребывания в листе ожидания и на диализе. Кроме того, в этом случае доноры моложе и меньше срок холодовой ишемии органов, что обеспечивает лучший по качеству донорский материал по сравнению с реципиентами, получившими почечный трансплантат от посмертного донора [15, 42].

Особой проблемой является реабилитация пациентов после трансплантационных процедур – обеспечение высокого качества жизни. По результатам мета-анализа, проведенного Demartines N. и соавт. [78], включившего 48 рандомизированных контролируемых и 214 клинических исследований, выявили, что СТПЖиП значительно улучшает качество жизни и превосходит комбинацию диализ или ТП с использованием инсулина.

Ряд зарубежных исследований, проведенных еще с 1990-х гг, свидетельствуют об уменьшении вариабельности гликемии, восстановлении

контррегулирующей системы в ответ на гипогликемические состояния у пациентов после СТПЖиП [160, 242, 296].

Многие авторы отмечают, что эугликемия при СТПЖиП может приводить к предотвращению или минимизации многих вторичных осложнений диабета, а в ряде случаев и к регрессу. Однако данный вопрос остается дискуссионным. Jenssen T. и соавт. оценивали влияние гликемии на функцию и состояние ТП у пациентов с СД1, перенесших СТПЖиП (n=18) и изолированную ТП от живого донора (n=16) более 8 лет назад. СКФ была выше в группе СТПЖиП в сравнении с группой ТП ( $p<0,03$ ). Данные проведенных биопсий почечных трансплантатов выявили утолщение базальной мембраны на 30% у пациентов с ТП (СТПЖиП – 295 нм, ТП - 380 нм) [132]. Lindahl J. и соавт. получили аналогичные данные по пункционной биопсии почечного трансплантата через 5-10 лет после успешно-проведенной СТПЖиП и ТП. Представленные данные свидетельствуют о несомненном морфологическом преимуществе для почечного трансплантата при долгосрочной нормогликемии, обеспеченной функционирующим трансплантатом ПЖ [170]. Ранее, близкие результаты были получены в работе Fioretto P. и соавт., в ходе длительного наблюдения за 8 больными СД1 с начальной или умеренно выраженной ДН после изолированной трансплантации ПЖ. Пункционная биопсия почек была проведена до, через 5 и 10 лет после трансплантации. Был отмечен регресс имевшихся морфологических изменений (гломерулярных и тубулоинтерстициальных), характерных для ДН, отмеченный через 10, но не 5 лет после нормогликемии на фоне функционирующего трансплантата ПЖ [88].

Таким образом, долгосрочная нормализация гликемии может предотвратить повторное развитие ДН аллотрансплантата почки, которое подтверждается данными пункционной биопсии почечного трансплантата через 8-10 лет после успешно-проведенной СТПЖиП.

Множество исследований посвящено влиянию эугликемии при трансплантации ПЖ на прогрессирование предсуществующей диабетической ретинопатии (ДР). Они дают противоречивые данные (стабилизация, улучшение, регресс, отсутствие эффекта, ухудшение состояния глазного дна). По результатам

проспективного исследования Koznarová R. с соавт. [153], в котором была проведена оценка влияния гликемии на ДР были получены значимые различия в прогрессировании осложнения между 2-мя группами пациентов ( $p < 0,05$ ) (1 - пациенты с эугликемией после СТПЖиП ( $n=43$ ) и 2 - реципиенты, с нефункционирующим трансплантатом ПЖ и одиночной ТП ( $n=45$ ). Обследование органов зрения проводили до трансплантации, через год и у 63 реципиентов через 3 года после трансплантации. Через год в группе СТПЖиП зафиксировано улучшение ДР у 21,3%, стабилизация – у 61,7% и прогрессирование – у 17% пациентов. Соответствующие цифры в контрольной группе составили 6,1%; 48,8%; 45,1% ( $p < 0,001$ ). При обследовании через 3 года были получены аналогичные результаты. В работе Pearce I.A. и соавт. [224] обследовали 20 реципиентов СТПЖиП, из них 17 пациентов с функционирующими трансплантатами (средний период наблюдения составил 5,1 год). После трансплантации у 8 пациентов с исходно стабильной ДР прогрессирования не наблюдалось, в то время как в группе пациентов с ДР высокого риска только один случай потребовал проведение ЛКС, а в 8 случаях отмечалась стабилизация ДР. В исследовании Giannarelli R. [98] период наблюдения за пациентами с СТПЖиП составил 1,5 года. По данным наблюдения у 5 пациентов из группы с непролиферативной ДР было отмечено улучшение на 1 и более стадию по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) (41,7%), и в 3 случаях (25%) – стабилизация ДР, у 4 пациентов (33,3%) было выявлено прогрессирование ДР. В то время как в группе пациентов с пролиферативной ДР стабилизация процесса была отмечена у 35 человек (97%) и только у 1 пациента прогрессирование (3%). Несмотря на отсутствие в исследовании группы контроля, следует отметить достаточно стабильное течение осложнения, которое скорее всего, было обусловлено наличием нормогликемии у пациентов с СТПЖиП. Многие исследования показали улучшение визуального зрения. В работе с участием 25 реципиентов после СТПЖиП, было показано улучшение остроты зрения в 32% случаев и улучшение в виде снижения гемофтальма (46%) [273]. В других исследованиях улучшение остроты зрения отмечено только у 10% реципиентов

[51, 151, 285]. Несколько исследований отметили стабилизацию ДР до 75% при успешной СТПЖиП [238]. В противоположность этому, ряд работ не выявил никакого влияния метаболической компенсации углеводного обмена на дальнейшее развитие ДР [46, 228, 279]. Следует отметить, что данные исследования следили за ходом развития ДР у реципиентов с СТПЖиП и сравнивали их со сложными контрольными группами, включавшими в себя реципиентов, после изолированной ТП или пациентов с отторжением трансплантата ПЖ, или пациентов, состоящих в листе ожидания [70].

Таким образом, неоднозначность результатов оценки состояния органа зрения после трансплантации и проводимой иммуносупрессивной терапии у больных СД1, определяет актуальность целенаправленных исследований с учетом высокой сопряженности микрососудистых осложнений.

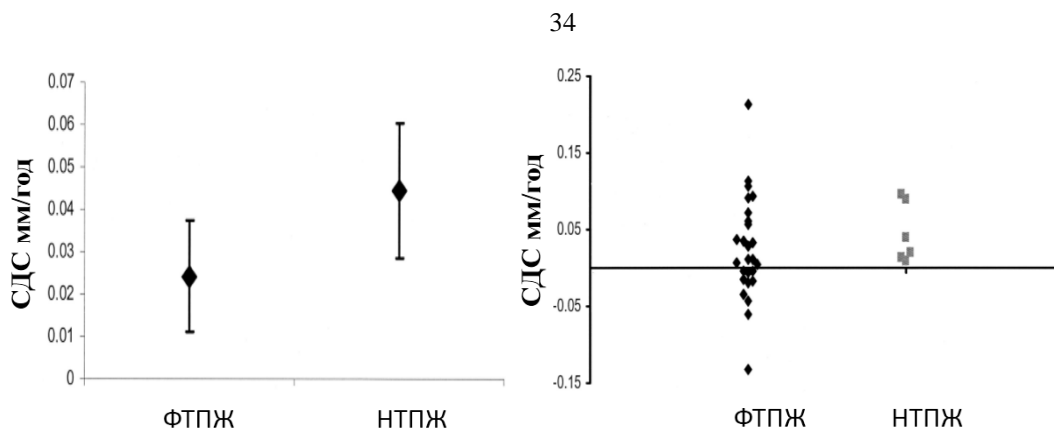
Диабетическая полинейропатия является одним из наиболее распространенных осложнений при длительном течении СД и лежит в основе развития болевого синдрома у 21% пациентов [33]. По данным Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) и Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) улучшение контроля гликемии приводит лишь к замедлению прогрессирования диабетической нейропатии [183]. Длительное поддержание эугликемии у пациентов с СТПЖиП в течение 6-12 месяцев привело к репарации тонких немиелинизированных нервных волокон (по данным конфокальной микроскопии роговицы) у 15 пациентов в исследовании Tavakoli M. и соавт [266]. У 18 пациентов с СД 1 и полинейропатией после СТПЖиП и ТП оценивалось состояние периферической нервной системы (с использованием электронейрографии) и функции вегетативной нервной системы (RR-тест) через 6 месяцев, 1, 2 и 4 года после операции. После первичного обследования было отмечено улучшение проводимости по нервным волокнам в обеих группах, скорее всего, вызванной ликвидацией уремии, однако дальнейшее улучшение наблюдалось только в группе реципиентов с успешно-проведенной СТПЖиП ( $p < 0.01$ ) [257]. Kennedy W. и соавт. [143] показали прогрессирование диабетической вегетативной и сенсорно-моторной нейропатии у пациентов с СД1, получающих

интенсифицированную инсулинотерапию вначале исследования и через 12, 24 и 42 месяца, по сравнению с реципиентами СТПЖиП, у которых наблюдалось улучшение симптомов нейропатии в те же сроки. Более поздние исследования подтвердили это открытие, лежащие в основе увеличения скорости проводимости по нервным волокнам в сочетании с СТПЖиП по сравнению с группой с нефункционирующим трансплантатом ПЖ [184]. Результаты многих исследований свидетельствуют о несомненной положительной роли СТПЖиП по сравнению с ТП с последующей нормализацией гликемии с целью достижения регресса диабетической полинейропатии [128].

Сердечно-сосудистые заболевания и поражения коронарных артерий играют ключевую роль в увеличении смертности пациентов с СД1, и особенно у пациентов с ТПН [257]. Многие исследователи предполагают, что успешно-проведенная операция СТПЖиП может стать защитным фактором против прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и тем самым обеспечить лучший уровень выживаемости по сравнению с пациентами после изолированной ТП или получающих диализ. В 2010 г. Medina-Polo J. и соавт. оценили ретроспективно сердечно-сосудистые события (ССС) у 89 реципиентов СТПЖиП. При сроке наблюдения в 5 лет: 9 больных (10%) перенесли СССР, включающие ОНМК у 4 пациентов, ИМ в 3 случаях, и эпизоды стенокардии напряжения (СН) с подтвержденными изменениями на ЭКГ у 2 пациентов. У 4 из 9 пациентов СССР произошли в периоперационном периоде (2 ОНМК, 1 ИМ и 1 СН). Смертей в связи с СССР зарегистрировано не было. Выживаемость пациентов составила 100%, трансплантаты функционировали у 87 человек (97,8%) [189]. В исследование Biesenbach G. и соавт. спустя 5 лет после трансплантации распространенность сосудистой патологии существенно не отличалась между группами (СТПЖиП и ТП). Во время следующих 5 лет распространение макрососудистых заболеваний увеличилось в группе ТП. После 10 лет в группе СТПЖиП отмечено более низкое распространение сосудистой патологии (41% - сердечно-сосудистая патология и 50%- патология периферического сосудистого русла) по сравнению с группой ТП (80% и 90% соответственно). Однако данное



различие не было статистически-достоверным в виду малочисленности групп. Частота сосудистых осложнений: ИМ (16% против 50%), инсультов (16% vs 40%) и ампутаций (16% vs 30%) были существенно ниже в группе СТПЖиП, чем в ТП ( $p < 0.05$ ). 10-летняя выживаемость пациентов составила 83% в группе СТПЖиП и 70% с ТП [50]. Исследование Näf S. ретроспективно оценило макроваскулярные (сердечно-сосудистые) события у 146 пациентов до и после проведенной СТПЖиП за период в  $5 \pm 3$  года. У 29 до трансплантации было зафиксировано 42 события. В течение последующего периода наблюдения – остались симптомы перемежающейся хромоты у 25 пациентов (86,2%), у 10 пациентов (34%) развилось 11 новых макрососудистых событий (1 инсульт, 1 СН, 1 ИМ, 8 малых ампутаций). Среди 117 пациентов без предшествующих макрососудистых событий до СТПЖиП, 32.5% в общей сложности развились 63 макрососудистых осложнения. Перед трансплантацией у 88.4% пациентов, регистрировалась гипертония, 42.5% курили и 14.4% получали лечение дислипидемии. После трансплантации наблюдалось значительное сокращение процента пациентов с АГ (48.6%) и курением (25.5%) без изменения в распространенности дислипидемии (19.9%). АГ после трансплантации была четко связана с появлением или постоянством макрососудистых событий. В данном исследовании у 43% пациентов после трансплантации развились макрососудистые осложнения [201]. В 2002 г. Jukema J. и соавт. провели исследование по влиянию СТПЖиП на прогрессирование коронарного атеросклероза. По данным коронарографии, было отмечено уменьшение диффузного и локального коронарного атеросклероза в течение 3,9 лет наблюдения в группе пациентов с функционирующим трансплантатом ПЖ по сравнению с пациентами с нефункционирующим трансплантатом ПЖ. Особенно примечательно, что у 38% пациентов с функционирующим трансплантатом 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 потерянной функцией ПЖ (0%) (рисунок 2) [136].



**Рисунок 2. Изменение среднего диаметра сегмента в мм/год у пациентов функционирующим трансплантатом ПЖ.** ФТПЖ – функционирующий трансплантат ПЖ. НТПЖ – нефункционирующий трансплантат ПЖ. СДС - средний диаметр сегмента.

Иные данные получены в работе Lindahl J. и соавт, где оценивалось влияние нормогликемии (>8 лет) на ИБС (состояние коронарных артерий) у пациентов с СТПЖиП (n=23) в сравнении с ТП от живого донора (n=18). Был проведен анализ коронарного кальция с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий (стеноз >50%). У 22 из 23 (96%) пациентов с СТПЖиП, и у 16 из 18 (89%) с ТП были нарушения в просвете коронарных артерий ( $p = 0,57$ ). Среди них, у 15 (65%) СТПЖиП и 8 (44%) ТП ( $p = 0,18$ ) был выявлен стеноз коронарной артерии (стеноз диаметра > 50 %). При средней оценке по Agatston (среднее  $\pm$  стандартное отклонение)  $2335 \pm 2133$  и  $1701 \pm 1657$  для групп СТПЖиП и ТП, соответственно ( $p = 0,33$ ). При наблюдении (8-12 лет) не выявлено никакой разницы в сужении просвета коронарных артерий между группами [169]. Elliott M. и соавт. обследовали 2 группы пациентов (111 пациентов с СД 1 после успешно-проведенной ТПЖ (108 из которых - СТПЖиП) и 28 после изолированной ТП). В ходе исследования до операции было зафиксировано среднее АД - 151/88 и 151/83 мм рт.ст. в группе СТПЖиП и изолированной ТП, соответственно. Через 1 месяц после проведения СТПЖиП АД снизилось до 134/77 мм рт.ст. ( $p < 0.001$ ) и в дальнейшем - до 126/70 мм рт.ст. ( $p < 0.001$ ), несмотря на уменьшение доз и количества антигипертензивных препаратов, а также иммунодепрессантов. После 18 месяцев наблюдения у 34% пациентов регистрировалась нормотензия ( $\text{АД} \leq 130/85$  мм

рт.ст.), и они уже не получали антигипертензивную терапию. В отличие от этого, не было значительного снижения АД (148/26 мм рт.ст.) по сравнению с уровнем до трансплантации и снижения доли антигипертензивных препаратов у пациентов с ТП [85].

Как известно, СД является серьезным фактором риска развития микро- и макроангиопатий, которые при развитии поздней стадии поражения периферического сосудистого русла могут привести к ампутации даже в молодом возрасте [200]. Некоторые небольшие исследования свидетельствуют о случаях ампутаций нижних конечностей после успешно-проведенной СТПЖиП в 10-23% случаев, а другие крупномасштабные - в 19%. В ретроспективном исследовании Woeste G с участием 200 пациентов с СТПЖиП из которых 19 (9,5%) пациентам были проведены 33 ампутации в среднем через 18,7 месяцев после операции). Длительность диализа и наличие ампутаций в анамнезе у больных СД, являлись факторами риска ампутаций после СТПЖиП ( $r = 0.014$ ,  $p < 0.001$ ) [281]. Larsen J. доказали, что толщина интима-медиа сонных артерий уменьшается после успешно проведенной ТПЖ в течение 2 лет наблюдения после операции, и коррелирует с нормализацией HbA1c, улучшением функции почек, независимо от изменений в уровне липидов, ИМТ, АД, курения, или использования гиполипидемических средств. Данное исследование показало, что риск сердечно-сосудистых заболеваний, будущих событий, и смертность может уменьшиться после ТПЖ в отсутствии других значимых, необратимых факторов патологии сердечно-сосудистой системы [162].

Таким образом, СТПЖиП - высокоэффективный метод лечения для больных СД и ТПН, который, наряду с восстановлением почечной функции и эугликемией, может приводить к стабилизации поздних диабетических осложнений, определяющих выживаемость пациентов. При проведении данной операции должны быть взвешены все аспекты отношения риска и пользы, подбора и подготовленности реципиентов, учтены возможности современных методов иммуносупрессии.

#### ***1.4. Методы эффективной подготовки к трансплантации и посттрансплантационной реабилитации больных сахарным диабетом 1 типа***

Основываясь на данных об эффективности ТП или СТПЖиП для лечения больных СД с ТПН, необходимо разумно оценить показания и все возможные противопоказания для того, чтобы оперативное лечение оказалось действительно успешным. Обследование потенциального реципиента должно проводиться с участием хирургов-трансплантологов, эндокринологов, нефрологов, гастроэнтерологов, психиатра, невролога, анестезиолога и при необходимости других специалистов [139].

В связи с дефицитом донорского материала, сложностями процедуры и посттрансплантационной реабилитации трансплантация должна проводиться в первую очередь пациентам с высоким потенциалом длительного функционирования трансплантата [149].

Инфекционные процессы могут вызвать грозные потенциальные осложнения после выполненной трансплантации, особенно на фоне проведения иммуносупрессивной терапии. В отношении всех потенциальных реципиентов должна использоваться тактика, включающая в себя тщательное обследование с целью исключения активных инфекционных процессов (цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), гепатит В (HBV), гепатит С (HCV), туберкулез и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), а также *Treponema pallidum*), угрожающих успешности трансплантации [22].

Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД1 и ДН [30], рекомендовано обследование на наличие кардиальной патологии [260]. При

наличии в анамнезе ИБС, облитерирующего атеросклероза артерий [97], выраженного атеросклеротического поражения сосудов головного мозга [144], длительного периода почечной недостаточности и длительного диализа, показано дополнительное детальное обследование сердечно-сосудистой системы (Эхокардиография; Тредмил – тест, Стресс-ЭХО или сцинтиграфия миокарда, проведение коронарографии по показаниям), поражения артерий у потенциальных реципиентов (дуплексное ультразвуковое сканирование церебральных артерий и нижних конечностей, неконтрастное КТ-сканирование брюшной полости и таза). При наличии показаний к реваскуляризации сосудов у соответствующей категории потенциальных реципиентов рекомендовано применение ангиографической визуализации и хирургического восстановления проходимости артерий заблаговременно до выполнения ТП [180].

Как уже говорилось выше, развитие и прогрессирование анемии у пациентов с ХБП снижает выживаемость пациентов, получающих диализ [35], а также реципиентов ТП и самого аллотрансплантата, повышая риск отторжения [69]. Соответственно для лучшего прогноза, перед и после операции уровень гемоглобина должен быть скорректирован в пределах целевых значений у данной группы пациентов.

Поскольку гиперфосфатемия, гиперкальциемия и повышение ПТГ напрямую ассоциированы с заболеваниями костей, сосудистой кальцификацией и развитием ССЗ, а также высокой смертностью как диализных пациентов так и трансплантированных [41], контроль данных показателей перед оперативным вмешательством очень важен в прогнозе дальнейшей выживаемости пациентов и трансплантата после оперативного лечения [87].

В небольшом исследовании (100 пациентов с СД) была продемонстрирована связь между гипергликемией и отторжением АТП [94]. У реципиентов с уровнем гликемии 250 мг/дл (14 ммоль/л) во время и после операции, было зарегистрировано острое отторжение ТП, в сравнении с пациентами без отторжения, у которых уровень гликемии составлял менее 185 мг/дл (10,3 ммоль/л). В отличие от данной работы van den Berg TJ и соавт. [275],

рекомендующие жесткий гликемический контроль, не выявили взаимосвязи между гипергликемией в течение первых 48 ч и последующим отторжением. Однако следует отметить, что в данном исследовании иммуносупрессивный протокол включал относительно небольшие дозы ГКС (100 мг/сут метилпреднизолона в течение 2 дней), индукцию антителами CD25, и при этом процент отторжений был намного ниже, чем в предыдущем исследовании (30% vs >60%). 2010 г. в исследовании Wiesbauer F. и соавт. [280] гипергликемия в когорте 798 пациентов, страдающих СД, после проведенной ТП между 1990 и 2004гг., была независимо связана с более высокими показателями смертности. Однако следует заметить, что в данном исследовании, корреляции между выживаемостью трансплантата и гипергликемией выявлено не было.

Гипергликемия увеличивает презентацию антигена и костимуляцию, ишемические повреждения и воспалительную реакцию вследствие ишемически-реперфузионного повреждения, активирует дендритные клетки, и усиливает экспрессию молекул адгезии и цитокинов. Все эти факторы могут привести к росту числа случаев отторжения [185]. Соответствующий жесткий контроль гликемии у пациентов, стоящих в листе ожидания является одним из немаловажных факторов для улучшения показателей выживаемости АТП и реципиента.

Наиболее драматичным моментом в заболевании пациентов с СД после перенесенной ТП является высокий риск повторного развития диабетического гломерулосклероза почечного трансплантата. Вследствие высокой нефротоксичности иммуносупрессивной терапии, которую пациенты получают с первых дней после операции, и постоянной гипергликемии, диабетический гломерулосклероз в трансплантате развивается гораздо быстрее (через 3-5 лет), чем при естественном течение СД 1 (10-15 лет). Поэтому важными моментами являются подбор и контроль показателей концентрации подобранной иммуносупрессивной терапии [7]. После ТП режим инсулинотерапии для контроля гликемии может быть изменен у больных с СД, получающих иммуносупрессию. При исследовании гликемического профиля (гликемия

натошак, постпрандиальные показатели), HbA1c и суточных доз инсулина, данные показатели были примерно одинаковы как до (6, 3 месяцев), так и после трансплантации (3, 12 месяцев) у пациентов с СД1, получающих ЦсА. Однако следует отметить, что в течение 1-й недели после ТП значительно повысилась гликемия натощак и суточная потребность в инсулине (увеличение ЕД/сут на 14%) [249]. В большом ретроспективном исследовании Khalili N и соав., включавшем 3342 взрослых реципиентов почечного трансплантата, была показана высокая частота гипергликемии, связанная с уровнем ЦсА и нарушением функции почек [146].

Интенсивный контроль гликемии является основой предупреждения развития возвратной ДН. Еще в 1994 г. группой исследователей [47] была доказана причинно-следственная связь между гипергликемией и развитием возвратной ДН. По данным биопсии почки через 5 лет у 48 пациентов с СД1 после ТП, было зафиксировано более чем двукратное увеличение объема мезангиального матрикса в группе традиционной инсулинотерапии ( $0.043 \pm 0.034$  нм) по сравнению с группой интенсифицированной терапии ( $0.019 \pm 0.038$  нм;  $p=0.024$ ). Кроме того, отмечено увеличение артериолярного гиалиноза, расширение БМК, не достигшее статистической значимости.

Сегодня пациенты с СД1 получают интенсивную инсулинотерапию в виде МИИ или путем ППИИ. Большинство исследований указывает на лучший гликемический контроль при использовании ППИИ [192]. Инновации в введении инсулина и мониторинга уровня глюкозы (непрерывный мониторинг гликемии в режиме реального времени (НМГ-РВ)) предназначены для улучшения гликемического контроля и качества жизни при ограничении побочных эффектов, таких как гипогликемии и повышение веса. В рандомизированных испытаниях показаны определенные преимущества ППИИ перед МИИ, такие как – снижение вариабельности гликемии [43], лучший гликемический контроль, снижение HbA1c [53], частоты гипогликемий [229, 230], что в свою очередь препятствует развитию и дальнейшему прогрессированию поздних осложнений СД [138]. Последнее убедительно продемонстрировано в наблюдательном исследовании,

включавшем более 18 000 пациентов (2441 на ППИИ и 15 727 человек МИИ) с СД1 (Шведский национальный диабетический регистр). В ходе наблюдения в течение 6,8 лет было рассчитано отношение рисков для развития сердечно-сосудистой патологии: для пользователей инсулиновых помп ОР был значительно ниже, чем в группе на МИИ: 0.55 (95%; ДИ 0.36 до 0,83) для ИБС со смертельным исходом, 0.58 (0.40 до 0,85) для фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС или инсульт) и 0.73 (0.58 до 0,92) для всех причин смертности [262].

Для больного СД1 и ТПН, не имеющего живого донора почки и противопоказаний к трансплантации, может возникнуть выбор между СТПЖиП и ТП. Преимущество первой в обеспечении нормогликемии, но при высоких рисках, связанных с более обширным оперативным вмешательством. Современные методы инсулинотерапии предлагают альтернативный вариант улучшения метаболического контроля для пациентов с ТПН при СД1, который представляет собой изолированную ТП и применение помповой инсулинотерапии. При данном методе можно попробовать приблизиться к тем же положительным результатам, что и при СТПЖиП, но с меньшим риском посттрансплантационных осложнений, хотя у пациента сохраняется зависимость от систематического введения инсулина посредством инсулиновой помпы и возможный риск гипогликемических состояний.

Несмотря на впечатляющее влияние современных иммуносупрессоров и антибактериальной терапии на снижение частоты острых, а также хронических потерь трансплантатов, основным риском, представляющим опасность для реципиентов АТП является потеря аллотрансплантата вследствие хронической дисфункции трансплантата (ХДТ) [147]. Определение клиренса креатинина и СКФ, на данный момент, является одним из лучших показателей, оценивающих функцию почек [202], а также долгосрочную выживаемость трансплантата [89]. Поскольку данные стандартные неинвазивные методы не чувствительны и неспецифичны на ранних стадиях повреждения почечной ткани, и занимают довольно длительный период между повреждением и клиническим, биохимическим проявлением, а пункционная биопсия трансплантата



ассоциирована с осложнениями (кровотечением, болью, снижением функции трансплантата [244]), все большее внимание уделяется поиску новых неинвазивных маркеров [114] для определения функции, раннего поражения, а также оценки отдаленных исходов и прогнозирования отторжения нефротрансплантата. В течение последних нескольких десятилетий были разработаны молекулярно-биологические методы, успешно идентифицированы различные типы биомаркеров, использующиеся для мониторинга состояния почечного трансплантата [96, 102].

Как правило, различают два широких класса почечных биомаркеров: маркеры функции почек (креатинин, цистатин С (Cys C, Cystatin C)) и маркеры повреждения почек, к которым относят: 1) маркеры тубулярного повреждения (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), молекула почечного повреждения 1-го типа (KIM-1, Kidney Injury Molecule-1); 2) продукты обмена внеклеточного матрикса (Матриксные металлопротеиназы (MMP, Matrix metalloproteinases); 3) подоциты и маркеры их повреждения (Подоциты (podocytes); 4) факторы роста (Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ , transforming growth factor-beta), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor); и 5) иммуновоспалительные факторы (интерлейкин-18 (Interleukin, IL -18).

В 2012 г. эксперты KDIGO рекомендовали использовать Cys C как дополнительный к креатинину способ определения фильтрационной функции почек для повышения точности оценки СКФ [41]. В недавнем исследовании Gomprou A. и соавт. [101] при сравнении связи креатинина и Cys C со СКФ, было выявлено, что Cys C является альтернативным и точным маркером почечной функции у пациентов с ТП аналогичным креатинину. Однако более высокий уровень Cys C проявился намного раньше, чем уровень креатинина при наличии острого отторжения у пациентов с ТП, что доказывает его важную роль в ранней диагностике острого отторжения трансплантата. После ТП концентрация Cys C повышается одновременно с острым повреждением почечной ткани (ОПП) вследствие уменьшения реабсорбции из поврежденных канальцев. Повышенная

концентрация маркера в моче может рассматриваться в качестве эффективного биомаркера при отсроченной функции трансплантата (ОФТ), которая определяется как необходимость проведения диализа в течение первой недели после трансплантации [112]. Следует отметить, что в проспективном исследовании Mendes Mde F и соавт. [191] было доказано, что повышенный уровень мочевого Cys C ассоциирован с интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией (IF/TA, interstitial fibrosis/tubular atrophy), подтвержденной пункционной биопсией у пациентов с ТП и может использоваться в качестве мониторинга состояния почечного трансплантата.

Описаны многочисленные исследования о важной роли NGAL (маркера тубулярного повреждения) в ранней диагностике функции ТП. В исследовании Parikh С. и соавт. [222] были включены пациенты с ТП от живого (n=23) и трупного донора (n=20) с немедленной функцией трансплантата (НФТ), и трупного донора с ОФТ (n=10). У больных с ОФТ уровень креатинина достигал максимума через 2-4 дня после операции, в то время как уровни NGAL и IL-18 были значительно повышены в течение первых 24 часов после операции по сравнению с группой пациентов с НФТ ( $p < 0.0001$ ). Аналогичные данные были получены в многоцентровом проспективном исследовании Hall и соавт. [113]. Kusaka М. и соавт. показали корреляцию между плазменным уровнем NGAL и ОФТ у реципиентов почек от доноров с расширенными критериями. При этом было отмечено постепенное снижение уровня биомаркера при восстановлении диуреза и снижения креатинина крови [158]. Heyne N. и соавт. [120] провели ROC-анализ пограничных значений уровня NGAL у 182 реципиентов с разной функцией ТП, по результатам которого были получены данные для оценки прогнозирования ОПП (30 нг/мл, чувствительность = 0.86, специфичность = 0.86) и острого отторжения аллотрансплантата (100 нг/мл, чувствительность = 1.00, специфичность = 0.93). В другом исследовании Lebkowska U. и соавт. [163] доказали, что в каждый момент времени (до трансплантации, через 1,3,6,10 дней после операции) уровень сывороточного NGAL положительно коррелирует с уровнем креатинина, Cys C, и отрицательно с объемом мочи. Кроме того, были

описаны попытки использовать NGAL в качестве основного маркера мониторинга за состоянием нефротрансплантата после операции [79].

Трансмембранный гликопротеин из суперсемейства иммуноглобулинов, Kim-1 [211] практически не выявляется в нормальной почечной ткани и моче, однако проявляется в очень высокой концентрации в проксимальных канальцах почек вскоре после травмы, включая ОПП, вызванное ишемией, действием нефротоксичных лекарственных препаратов, а также хронических заболеваний почек и при острой/хронической дисфункции трансплантата [126]. Zhang P. L. и соавт. [287] продемонстрировали, что экспрессия Kim-1 в тканях трансплантата предшествует появлению морфологических изменений в канальцах и положительно коррелирует со степенью функции трансплантата, что также было подтверждено в другой более поздней работе Song L. и соавт. [259]. В недавнем исследовании Nogare A. была доказана роль определения Kim-1 в моче как неинвазивного биомаркера развития повреждений, связанных с фиброзными процессами, включающими интерстициальный фиброз и канальцевую атрофию [212]. Поскольку Kim-1 экспрессируется как в моче, так и почечной ткани [178] использование этого маркера может помочь в дифференцировке острого канальцевого некроза от других причин острого повреждения почечной ткани. Van Timmeren M. исследовал 145 больных после ТП в течение 4 лет, и определил, что экскреция Kim-1 с мочой была ассоциирована с протеинурией, возрастом донора и низким уровнем клиренса креатинина ( $p < 0.01$ ), а также являлся независимым предиктором потери трансплантата [276].

Характеристика острого отторжения АТП представляет собой миграцию лейкоцитов и разрушение ткани, связанной с качественными и количественными изменениями в веществе внеклеточного матрикса [215]. Первоначальные исследования на крысиных моделях показали, что проявление и активность ММР-9 значительно увеличивается во время эпизодов острого отторжения нефротрансплантата [161]. В последнее время, все больше работ выявляют выраженное повышение ММР-9 в биоптатах нефротрансплантата на молекулярном и иммуногистохимическом уровнях [241, 278]. Kitajima K. и соавт.

показали, что экспрессия MMP-9 максимальна в проксимальных канальцах во время эпизодов острого отторжения и данный маркер может служить индикатором наличия канальцевого повреждения и предиктором дальнейшего прогноза трансплантата [148]. Аналогичные данные были получены в работе Rodder S. [241]. В другом исследовании высокий уровень MMP-9 в ранний послеоперационный период рассматривался в качестве предиктора развития острого отторжения трансплантата в будущем [290]. При этом отмечено, что уровень MMP-9 в моче/крови/почечной ткани сильно коррелирует с существующим или развивающимся интерстициальным фиброзом/канальцевой атрофией трансплантата [123]. Таким образом, данные исследования указывают на то, что повышение MMP-9 может являться маркером диагностики как острого так и хронического отторжения почечного аллотрансплантата.

Стоит отметить, что в литературе представлено очень мало данных об использовании подоцитов и маркеров их повреждения для оценки функции трансплантата. При исследовании Yang Y. и соавт. были получены данные, что у пациентов со стабильной нормальной функцией ТП без протеинурии уровень подоцитурии был аналогичен контрольной группе (с двумя почками). Напротив, у пациентов с гломерулопатиями трансплантата - подоцитурия увеличивалась в 10-20 раз. При морфометрическом исследовании ткани было отмечено постепенное снижение плотности подоцитов начиная со 2 года после трансплантации. Низкая плотность подоцитов была ассоциирована со сниженной СКФ, гломерулосклерозом и протеинурией [282].

Ранние стадии ишемическо-реперфузионного повреждения (ИРП) связаны с развитием ответа на гипоксию, который впоследствии на более поздних стадиях может активировать ангиогенные факторы, такие как VEGF. ИРП может негативно влиять на ранние и долгосрочные результаты ТП, поскольку способствует развитию острого канальцевого некроза и рубцеванию ткани, а также активации врожденного аллоиммунитета [219]. Prakash S. и соавт. в своем исследовании доказали, что острое отторжение почечного трансплантата может быть детерминировано полиморфизмом гена VEGF [234]. В недавнем

исследовании у реципиентов с симптомами острого отторжения ТП (n=67) были найдены высокие концентрации VEGF в моче в сравнении с пациентами с нормальной функцией почечного трансплантата (n=80) [225]. В другой работе мониторинг VEGF в моче был предложен в качестве маркера для выявления острого отторжения трансплантата и оценки эффективности иммунотерапии [38].

В культурах клеток почки, помимо факторов роста, многие повреждения или провоспалительные факторы (например, фактор активации тромбоцитов, перекись водорода, IL-1beta и ФНО-альфа), а также ЦсА могут усиливать экспрессию TGF-beta 1 [107]. При изучении литературы был отмечен двойной эффект: TGF beta влияет на выживаемость почечного трансплантата (участие в регенерации и ремоделировании тканей при повреждении нефротрансплантата) и является иммуносупрессивным фактором при активации клеточного иммунного ответа после ТП. Однако позже, когда АТП подвергается влиянию систематического хронического воспаления, в том числе вирусной этиологии и нефротоксичности иммуносупрессивных препаратов, постоянная регенерация тканей может индуцировать ремоделирование тканей аллотрансплантата, которое приводит к развитию хронического отторжения [270]. Многочисленные исследования подтвердили значимые корреляции между наличием TGF- $\beta$  1 в ткани трансплантата и плазме TGF- $\beta$  с хроническим отторжением ТП [76, 116] и токсичностью ЦсА [218].

Провоспалительный цитокин, IL-18 у здоровых лиц в сыворотке крови и моче в целом остается низким, а повышение концентрации в моче  $\geq 100$  пг/мл является хорошим диагностическим маркером ОПП и высокой смертности пациентов в условиях интенсивной терапии, предиктором ОФТ [178]. Данный маркер играет роль в выявлении преренальной азотемии, хронической почечной недостаточности и инфекции мочевых путей [221]. В ряде исследований продемонстрировано наличие тесной корреляции между системным воспалением и уровнем IL-18 в моче [254]. В другом исследовании NGAL и IL-18 являлись неинвазивными, точными предикторами развития ОФТ и восстановления функции через 3 месяца после трансплантации [113].

Имеется ряд ограничений по использованию неинвазивных биомаркеров дисфункции почечного трансплантата: отсутствие стандартизированных платформ-лабораторий для проведения анализов, высокая стоимость, использование замороженных образцов. Тем не менее, необходимы исследования по раннему выявлению и предсказанию острого и хронического повреждения почечного трансплантата с использованием неинвазивных методик.

Таким образом, подготовка к трансплантации и последующая реабилитация больных СД1 с ТПН – ответственная задача диabetолога, нефролога и трансплантолога. От уровня ее реализации зависит, прежде всего выживаемость пациента, ТП, его дальнейшая клиническая судьба, качество жизни, возможность полноценной социальной адаптации.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *2.1. Дизайн исследования*

Обследование и обучение пациентов проводилось на базе отделений: диабетической нефропатии и гемодиализа Института диабета (директор – член-корр. РАН М.В. Шестакова) ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (директор – академик РАН И.И. Дедов); трансплантации печени и почки ФГБУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России (зав. отд. д.м.н., профессор Я.Г. Мойсюк), трансплантации почки и поджелудочной железы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Минздрава России (зав. науч. отд. к.м.н. А.В. Пинчук), а также отделения трансплантации и заместительной почечной терапии "НИИ урологии" им. Н.А. Лопаткина ФГБУ "ФМИЦ им. П.А. Герцена" Минздрава России (зав. отд. к.м.н. С.В. Арзуманов).

Диссертационная работа была проведена в 2 этапа:

1 этап - одномоментное нерандомизированное исследование (оценка клинических особенностей после успешно-проведенной ТП и СТПЖиП), перевод пациентов с ТП на ППИИ, подбор инсулинотерапии в режиме МИИ.

2 этап – проспективное исследование: изучение влияния различных режимов инсулинотерапии (эффективности компенсации углеводного обмена) на состояние трансплантата, контроль метаболических и гемодинамических, гормональных факторов, контроль динамики поздних осложнений в различных группах трансплантированных пациентов в течение 12 месяцев; оценка маркеров

острого и хронического отторжения, ранней дисфункции почечного трансплантата.

В исследование было включено 76 пациентов с СД1. Данные пациенты были разделены на 4 группы:

1. Пациенты с СД1 после изолированной ТП, переведенные на ПИИИ (n=21)
2. Пациенты с СД1 после изолированной ТП на прежней терапии в режиме МИИ (n=20)
3. Пациенты с СД1 после успешно-проведенной СТПЖиП (n=20)
4. В группу контроля были включены пациенты с длительным течением СД1 без ДН (n=15)

Наблюдение и оценка результатов проводились каждые 3 месяца в течение года.

#### ***Критерии включения пациентов в исследование***

1. Пациенты с СД1 после изолированной ТП или СТПЖиП по поводу ТПН
2. Возможность осуществлять регулярный самоконтроль не менее 4 раз в сутки и следовать рекомендациям по коррекции инсулинотерапии
3. Возможность регулярно осуществлять замену инфузионной системы не менее 1 раза в 4 суток (в группе пациентов на ППИИ)

#### ***Критерии исключения пациентов из исследования***

1. Пациенты с СД 2 после изолированной ТП или СТПЖиП по поводу терминальной стадии диабетической нефропатии
2. Наличие острого отторжения и потери функции трансплантата.
3. Некомплаентность (несоблюдение режима приема иммуносупрессивной терапии, отсутствие возможности или отказ пациента от проведения интенсифицированной инсулинотерапии (достаточно частый самоконтроль гликемии, количественная оценка углеводов пищи, степени физической активности, адекватная адаптация доз инсулина и др.).



4. Выраженное снижение зрения, затрудняющее управление помпой, подсчет углеводов пищи, самоконтроль, набор доз, в том числе, вследствие диабетической ретинопатии.

5. Наличие психического заболевания или состояния, препятствующего обучению или способное привести к неадекватному поведению, состояния, требующие ухода.

### ***Вопросы снабжения***

На время обследования:

1. Группе 1 выданы: инсулиновые помпы (Accu-Chek Spirit Combo); инфузионные системы (выдача при визитах к врачу-исследователю 1 раз/3 месяца в течение 12 месяцев исследования) и тест-полоски.

2. Группе 2 выданы глюкометры (One touch ultra) для обеспечения оптимальной частоты самоконтроля гликемии и тест-полоски.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России от 28 ноября 2012 г. (протокол №15).

## ***2.2. Общеклинические методы исследования***

Общеклиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза по основной и сопутствующей патологии, оценку антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)), проведение электрокардиограммы, эхокардиографии, консультации офтальмолога, врача кабинета диабетической стопы и кардиолога.

Забор крови на все исследования – клинические, биохимические другие – проводился из кубитальной вены строго натощак.

Исследование клинического анализа крови и биохимических показателей (определение показателей углеводного, липидного, белкового обмена, мочевины, креатинина, электролитов, трансаминаз), коагулограммы, клинического анализа мочи и определение экскреции альбумина с мочой выполнялось на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (зав. лабораторией - А.В.Ильин).

Для оценки компенсации углеводного обмена определялся уровень  $HbA_{1c}$  методом жидкостной ионнообменной хроматографии под низким давлением на анализаторе «Diastat» («BioRad», США) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике.

Общий анализ крови проводился на гематологическом автоматическом анализаторе «Sysmex XE-2100 D».

Физико-химические свойства мочи определялись на аппарате фирмы «ARKRAY Autin Max AX-4280» и микроскопически с использованием микроскопа Nikon Eclipse E 200.

Оценка липидного обмена (ТГ, общего ХС, ЛПВП, ЛПНП) изучалась на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя.

Оценка маркера воспаления (СРБ определялся на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя и фибриногена с использованием метода Clauss на анализаторе гемостаза ACL Elite Pro).

Для оценки функционального состояния почек пациентам после трансплантации проводился расчет СКФ по формуле СКD-EPI:  $СКФ (мл/мин/1,73м^2) = 141 \times [\min \text{креатинин плазмы (мг/дл)}/k \text{ или } 1]^\alpha \times [\max \text{креатинин плазмы (мг/дл)}/k \text{ или } 1]^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст (лет)}} \times 1,018$  (для женщин)  $\times 1,159$  (для представителей негроидной расы), где  $k = 0,7$  для женщин и

0,9 для мужчин,  $\alpha$  – (-0,329) для женщин и ( - 0,411) для мужчин, креатинин (мкмоль/л) = креатинин (мг/дл) x 88,4.

Определение уровня креатинина в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect plus C 4000» («Abbott Diagnostics», США) по стандартным методикам с использованием реагента производителя.

Экскрецию альбумина с мочой, соотношение альбумин/креатинин определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе «Architect plus C 4000» по методике производителя (референсные значения для соотношения А/Кр определялось как  $<3$  мг/ммоль).

Для оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена определяли уровни кальция (общего и ионизированного), фосфора, паратгормона, 25 гидроксивитамина D, в сыворотке крови (анализатор «Architect plus C 4000», «Abbott Diagnostics», США). Дополнительно определялся уровень остеопонтинина в сыворотке крови – фирма BSM.

Был определен уровень С-пептида и инсулина в сыворотке крови (анализатор «Architect plus C 4000», «Abbott Diagnostics», США) у лиц после СТПиЖ.

Суточное мониторирование АД выполнялось с помощью портативного аппарата MEDITACHE ABPM 04 (Gedeon Richter, Венгрия).

Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате iE 33 Xmatrix (Agilent Technologist, США). ГЛЖ определялась в соответствии с ИММЛЖ, вычисленным по формуле Devereux R.B. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле:  $0,8 [1,04(\text{межжелудочковая перегородка в диастолу (МЖП)} + \text{конечно - диастолический размер (КДР)} + \text{толщина задней стенки в диастолу (ЗСЛЖ)})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$ . ИММЛЖ рассчитывался по формуле: отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. Для расчета относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ использовали формулу:  $(\text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ}) / \text{КДР}$ . При ИММЛЖ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $\geq 95$  г/м<sup>2</sup> у женщин диагностировалась ГЛЖ. При

нормальном ИММЛЖ и  $ОТС \leq 0,43$  геометрия ЛЖ расценивалась, как нормальная; при нормальном ИММЛЖ и  $ОТС > 0,43$  – концентрическое ремоделирование; при повышенном ИММЛЖ и  $ОТС > 0,43$  – концентрическая ГЛЖ; при повышенном ИММЛЖ и  $ОТС \leq 0,43$  – эксцентрическая ГЛЖ. Была проведена также оценка фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца была выполнена на спиральном компьютерном томографе Somatom Emotion 16 (Siemens, Германия) с определением индекса Agatston (индекс кальциноза коронарных артерий) и прогноза развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий по шкале N.D. Wong.

С целью оценки состояния сосудистого русла всем пациентам было проведено Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей (СНК), брахиоцефальных артерий (БЦА) на аппарате Voluson expert E8 (General Electric Medical Systems). Проводилась оценка линейной скорости кровотока; наличия атеросклеротических бляшек; наличия и протяженности зон окклюзии. Стандартными критериями для диагностики гемодинамически значимого стеноза является сужение просвета артерии более чем на 60 %.

Для оценки углеводного обмена в течение суток проводился непрерывный мониторинг глюкозы с использованием системы «iPRO2» (Medtronic, США). Частота самоконтроля гликемии как одного из аспектов поведения, связанного с диабетом, оценивалась на основании анализа дневников самоконтроля, памяти глюкометра и инсулиновой помпы.

Вариабельность гликемии была рассчитана по программе EASY GV [<http://www.phc.ox.ac.uk/research/diabetes/software/easygv>].

Оценивались следующие показатели вариабельности по показателям гликемии на основании дневников самоконтроля:

1. Стандартное отклонение – (*standard deviation: SD*), отражающее степень разброса гликемии [252].
2. Средняя амплитуда колебаний гликемии – (*Mean amplitude of glycemic excursions: MAGE*). Разработан с использованием отбора проб почасовой глюкозы

в крови в течение 48 ч. Данный метод обобщает значение вариации вокруг среднего значения глюкозы путем суммированием абсолютных высоких или низких значений, встретившихся в течение дня. Точкой отсчета здесь является среднее значение глюкозы, а не произвольно выбранное оптимальное значение. При расчете MAGE игнорируются все колебания с амплитудой меньше 1 SD [48].

3. Непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии (*continuous overlapping net glycemic action: CONGA*). Рассчитывается как абсолютные разницы значений гликемии в данный момент времени и  $n$  часов назад [187].

4. Средние абсолютные значения глюкозы (*Mean absolute glucose , MAG*). Суммарные различия между 7 точками значений гликемического профиля при самоконтроле за 24 ч, деленные на время в часах между первым и последним измерения уровня глюкозы в крови [49].

5. Индекс лабильности гликемии (*lability index: LI*) – показатель, специально созданный для оценки риска тяжелых гипогликемий. При расчете данного показателя разница между значениями гликемии определяется по каждым трем последовательным точкам (т.е. двум последовательным отрезкам). Вычисления за нужный период времени складываются и делятся на количество часов [245].

6. Индекс риска гипогликемии (*low blood glucose index: LBGI*), позволяющий прогнозировать до 57% тяжелых гипогликемий [152].

7. Индекс риска гипергликемии (*high blood glucose index: HBGI*), позволяющий прогнозировать тяжелые гипергликемии [152].

### ***2.3. Специальные методы исследования***

Всем пациентам, включенным в исследование, были определены основные биомаркеры дисфункции почечного трансплантата с помощью стандартных наборов фирм: eBioscience - TGF-  $\beta$ 1, VEGF-A (сыворотка), MMP-9, IL-18, IP-10 (моча); BioVendor – Cystatin C (сыворотка, моча); BCM – NGAL (моча), USCN – KIM-1 (моча), Подоцин (моча), Нефрин (моча), Остеопонтин (сыворотка). Забор крови осуществлялся натощак, исследовалась утренняя порция мочи. При 3000 оборотах в минуту кровь, моча центрифугировалась при температуре +4°C.

Исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (зав. Лабораторией - Ильин А.В.).

### ***2.4. Статистический анализ***

Полученные данные анализировались при помощи программы STATISTICA (StatSoft Version 10.0, USA). Сравнение показателей в изучаемых группах осуществляли при помощи U-критерия Манна–Уитни. Для описания распределения показателя определяли значения верхнего и нижнего квартилей Me [25% ÷ 75%], оценка статистически значимых различий качественных признаков между группами проводилась при помощи критерия хи-квадрат. Достоверным считали показатель  $p < 0,05$ , определенный с помощью двустороннего сравнения. При использовании метода множественного сравнении групп была введена Поправка Бонферони. Для исследования взаимосвязи между признаками использовался метод ранговой корреляции по Спирмену.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *3.1. Клиническая характеристика обследованных больных*

В исследование было включено 76 больных из них: 41 пациент с СД1 после проведенной изолированной трансплантации почки (группа 1, включала 21 пациента на ППИИ, и 20 человек на МИИ – группа 2), 20 человек после успешно-проведенной сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки (3-я группа), а также группа контроля из 15 человек с СД1 без наличия ДН (4-я группа), сопоставимая по возрасту и длительности заболевания. Подробная клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ), СТПЖиП (МЕ [25;75], %)**

Параметры	Группа 1 (ТП на ППИИ) n=21	Группа 2 (ТП на МИИ) n=20	Группа 3 (СТПЖиП) n=20	Группа 4 (СД1 без ДН) n=15
М/Ж, n	7/14	7/13	7/13	5/10
Возраст, годы	40[34;45]	41 [32; 45]	35 [33; 44]	30[27; 42]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22 [20;26]	21,8[20,3;26,3]	19,9[18; 23]	22,2[20,1; 25]
Длительность СД, годы	28 [22; 36]	29 [22; 35]	24[21; 31]	20[19; 38]
Длительность ДН, годы	8 [6; 15]	13[11;18]	11[8;18]	-
Длительность диализа, годы	4[4;6]	4[1;5,5]	2[1;1,3]	-
Период после трансплантации, месяцы	8 [7; 36]	8 [6;36]	18[12;27]	-

ИБС, n (%)	2(9,5)	5(25)	1 (5)	-
ИМ в анамнезе, n (%)	1 (4,7)	2(10)	1(5)	-
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (4,7)	1 (5)	1 (5)	-
Курение, n (%)	3 (14,3)	5 (25)	4 (20)	4 (26,6)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	21 (100)	20 (100)	20(100)	13(86,6)
Диабетическая дистальная полинейропатия, n (%)	21 (100) <sup>∞</sup>	20 (100) <sup>∞</sup>	20(100) <sup>§</sup>	8(53,3)
Автономная нейропатия: кардиоваскулярная форма	12 (57)	12(60)	12(60)	1 (6,6)
гастроинтестинальная форма	7(33,3) <sup>*</sup>	13(65)	11(55)	-
урогенитальная форма	4(19) <sup>*</sup>	13(65)	5(25)	-
нераспознавание гипогликемий	12(56,4)	14(70)	-	3(20)
Синдром Диабетической стопы, n (%)	6(28,6)	9(45)	11(55)	-
Креатинин крови, мкмоль/л	96,5[76; 122] <sup>∞</sup>	104,2[79,3;134,7]	88[78;93,2] §	65[60,3;75,8]
СКФ, мл/мин/1,73м2	70[57;82] <sup>∞</sup>	65[50;86] <sup>∞</sup>	87,6[70;94,4] §	112[103,6;109]
Альбуминурия, мг/л	8 [6; 14]	14 [9; 34] <sup>∞</sup>	8[3;26]	5 [3; 10]
Соотношение А/Кр, мг/ммоль	1,5[1,08;2,8]	2,8[1,6;5,4] <sup>∞</sup>	2,6[0,6;5,9]	0,8[0,5;1,4]
Холестерин общий, ммоль/л	5,1 [4,6; 5,4]	5,3 [4,8;6,1] <sup>#</sup>	4,5[3,9;5,5]	4,9 [4,5; 5,3]
ЛПНП, ммоль/л	3,2[2,4; 3,4]	3,3 [2,6; 3,7]	3,2 [2,4; 3,4]	3 [2,4;3,4]
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,7]	1,5 [1,2; 1,9]	1,4 [1,2; 1,7]	1,3 [1; 1,7]



Триглицериды, ммоль/л	1,2[1,1; 1,3] <sup>#∞</sup>	1,4 [1,1; 2] <sup>#∞</sup>	0,9 [0,7; 1,1]	0,7 [0,6; 0,9]
Альбумин сыворотки крови, г/л	40[39; 42]	39,5[39; 43]	42[39;43]	42[42;42]
Фосфор, ммоль/л	1,1[1,0; 1,3]	1,15[0,9; 1,3]	1,2[1;1,3] <sup>∞</sup>	1,1[0,9;1,1]
Кальций, ммоль/л	2,4[2,4;2,6] <sup>∞</sup>	2,4[2,4;2,55] <sup>∞</sup>	2,3[2,3;2,4] <sup>∞</sup>	2,3[2,2;2,3]
Гемоглобин крови, г/л	126[113; 136]	125[118;133,5]	116[109;128,5] <sup>∞</sup>	137[126;150]
Паратгормон,пмоль/л	65,2[52,9;139]	72,4[52,5;133,5]	78[62,3;73,5]	41,8[37,8;42,1]
Витамин Д, нмоль/л	9,2[7,3;12]	11[7;12,7]	11,6[7,3;12,5]	-
НbA1c, %	9 [8,7; 10] <sup>#∞</sup>	9,4 [9; 9,8] <sup>#∞</sup>	5,4 [5,2; 5,6] <sup>∞</sup>	8,1[7; 9]
САД, мм рт.ст	128 [113; 130]	130 [115; 140] <sup>#</sup>	120 [110; 130]	120 [110; 135]
ДАД, мм рт.ст	70 [70;80]	80 [70; 85]	70 [70; 80]	70[70; 80]
ФВ левого желудочка, %	58[57,3; 60,3]	57,8[56,7; 62,2]	61 [57; 63,3]	60 [58,4; 68,8]
МЖП, мм	11,7 [11; 13]	12,5 [12; 13] <sup>#∞</sup>	11 [10,7; 12,5]	10,5 [10,2; 11,5]
ИММЛЖ, г/м2	130[99,3;141] <sup>#</sup> <sup>∞</sup>	155[120,8;184,7] <sup>#</sup> <sup>∞</sup>	119,2[88;149]	84,4[77,4;127]
Атеросклероз артерий нижних конечностей, п(%)	20(95,2) <sup>∞</sup>	20(100) <sup>∞</sup>	20(100) <sup>∞</sup>	4(26,6)
Индекс Agatston	90[0;600]	323[27,4;530,65]	72,6[0;200]	-
Остеопороз/ Остеопения, п	12/9	12/8	13/7	-
Антиагреганты, п (%)	15(71,4) <sup>∞</sup>	14(70)	16(80) <sup>§</sup>	4(26,6)
Статины, п (%)	20(95,2) <sup>#∞</sup>	18(90) <sup>#∞</sup>	8(40)	4(26,6)
Бета-блокаторы, п (%)	10(47,6)	10(50)	4(20)	3(20)
ИАПФ или БРА, п(%)	15(71,4)	15(75) <sup>#</sup>	7(35)	5(33,3)
Диуретики, п (%)	1(4,7)	2(10)	-	-

\* p<0,0125 при сравнении группы 1 с группой 2

# p<0,0125 при сравнении группы 1 или 2 с группой 3

∞ p<0,0125 при сравнении группы 1 или 2 с группой 4

§ p<0,0125 при сравнении группы 3 с группой 4

Поправка Бонферони (p<0,0125 при сравнении 4-х групп)

Большую часть больных, вошедших в исследование во всех группах, составили женщины – 50 человек (66,6%). Пациенты с СД1 с изолированной ТП на ППИИ и МИИ, лица после СТПЖиП, а также группы контроля были сопоставимы по полу, возрасту, длительности основного заболевания. Обращает на себя внимание факт относительной молодости пациентов группы контроля (без статистических различий), подтверждающий тенденцию последних лет по отсрочке развития ДН соответственно не только длительности заболевания, но и возрасту. Все пациенты, не различались по длительности ДН. Однако была отмечена незначимая разница в длительности получения диализа в анамнезе между группами 1,2 и 3. Преобладающее число больных находились на ГД (в группе 1 - 11 пациентов, группе 2 – 15 человек и в 3-ей – 13 человек). 9 пациентов (1 группа), 3 пациента (2 группа) и 5 человек (3-я группа) получали ПД, в связи с частыми обострениями перитонита несколько человек в каждой группе в дальнейшем были переведены на ГД. Трём пациентам с СТПЖиП, одному на ППИИ, и двум на МИИ, операция трансплантации была проведена на додиализной стадии.

Из анамнеза известно, что у большинства трансплантированных пациентов до проведения оперативного вмешательства самоконтроль гликемии был нерегулярный (от 1-2 р/день до измерения при ухудшении самочувствия), контроль HbA<sub>1c</sub> - 1 р/год (около 65% пациентов не измеряли на всем протяжении заболевания). 50 пациентов прошли обучение в школе для больных СД, лишь 31 пациент из данной группы применял знания на практике. 11 человек (18%) не проходили обучение до проведения трансплантации. ДН диагностировалась преимущественно на стадии протеинурии ХБП, с несвоевременным назначением нефропротективной (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента - иАПФ), гипотензивной, гиполипидемической терапии. В большинстве случаев (67,2%) ЗПТ (диализ) была инициирована в экстренном порядке через временный подключичный катетер и только у 14 человек - планово сформирован сосудистый доступ. Посттрансплантационный период на момент включения пациентов в

исследование был сопоставим и составлял от 7 до 48 мес (8 мес [7; 36]) в 1-й группе, от 7 до 36 мес (8 мес [6;36]) во 2-й группе и от 6 до 48 мес (18 мес [12; 36]) в 3 группе.

Пациенты с СТПЖиП имели ИМТ по нижней границе нормы - 19,9[18;23], что было обусловлено целенаправленным соблюдением пациентами низкокалорийной диеты в виде резкого ограничения потребления углеводсодержащих продуктов, жиров, белков, в то время как в остальных группах отмечалась нормальная масса тела.

При оценке распространенности диабетических микроангиопатий, пациенты не различались по частоте встречаемости ДР. Следует отметить, что в группе контроля это была, преимущественно непролиферативная стадия, тогда как в группах после трансплантации – терминальная. Дистальная нейропатия диагностировалась у всех пациентов посттрансплантационных групп, а в группе без ДН – только у половины (100% vs 53,3%,  $p=0,001$ ). Признаки гастроинтестинальной формы и урогенитальной формы автономной нейропатии значимо различались между группами 1 и 2 (33,3% vs 65%,  $p=0,01$ , 19% vs 65%,  $p=0,01$ ). Проявления синдрома диабетической стопы чаще определялись в группе СТПЖиП (различия статистически незначимы ( $p=0,08$ )).

Частота ОНМК, ИМ, ИБС в анамнезе была сопоставимой во всех трех группах у пациентов после трансплантации. Ни один пациент группы без ДН не перенес серьезного сердечно-сосудистого события.

При оценке курения, как признанного фактора риска развития атеросклероза, достоверных различий между группами в частоте и длительности достигнуто не было.

Уровень СКФ у пациентов после перенесенной трансплантации был сопоставим (в основном соответствовал ХБП 2 ст.), но значимо ниже в сравнении с группой без ДН. Альбуминурия также не различалась в первых трех группах (в основном категория A1). Отмечена статистически значимая разница в соотношении между 2-й и 4-й группами ( $p<0,0002$ ).

При лабораторном исследовании крови во всех исследуемых группах выявлялся высокий уровень ЛПНП – ключевой показатель атерогенной дислипидемии. Важным моментом является отсутствие различий между группами СТПЖиП и контрольной группы в уровнях ТГ (другого важного фактора атерогенеза), значения которых были значительно ниже, чем в двух других группах. Соответственно терапию статинами получали почти все пациенты после ТП, значительно меньше в группах 3 и 4.

Большинство трансплантированных пациентов получали антиагрегантную терапию, в виду того, что у данной категории больных высок риск развития хирургических осложнений, таких как тромбозы сосудов трансплантатов [8].

В нашем исследовании во всех четырех группах уровень альбумина и общего белка соответствовал референсным значениям. Гипоальбуминемия рассматривается как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [196] у больных с ХБП, а также отторжения трансплантата [265]. По данным исследования Guedes-Marques M. и соавт. было показана ассоциация гипоальбуминемии и анемии, с одной стороны, и неудовлетворительной функции трансплантата, с другой стороны [108].

В исследовании на фоне нормализации функции почечного трансплантата сохранялась умеренная анемия ( $Hb - 116 \text{ г/л}$  [109;128,5]) различного генеза (алиментарного, гастроинтестинальная форма автономной диабетической нейропатии (АДН), эрозивное поражение слизистой желудка, доброкачественное образование), а также дефицит железа (Насыщение трансферрина железом -  $14,02\%$  [4,95;24,1]) в основном в группе пациентов с СТПЖиП. В мировой литературе представлено мало данных о развитии анемии у пациентов после ТП. По данным исследования Міх Т. 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  $36\%$  [193].

У большинства реципиентов почки была отмечена нормализация параметров МКН (фосфор, кальций, парагормон (ПТГ), витамин D). Значения

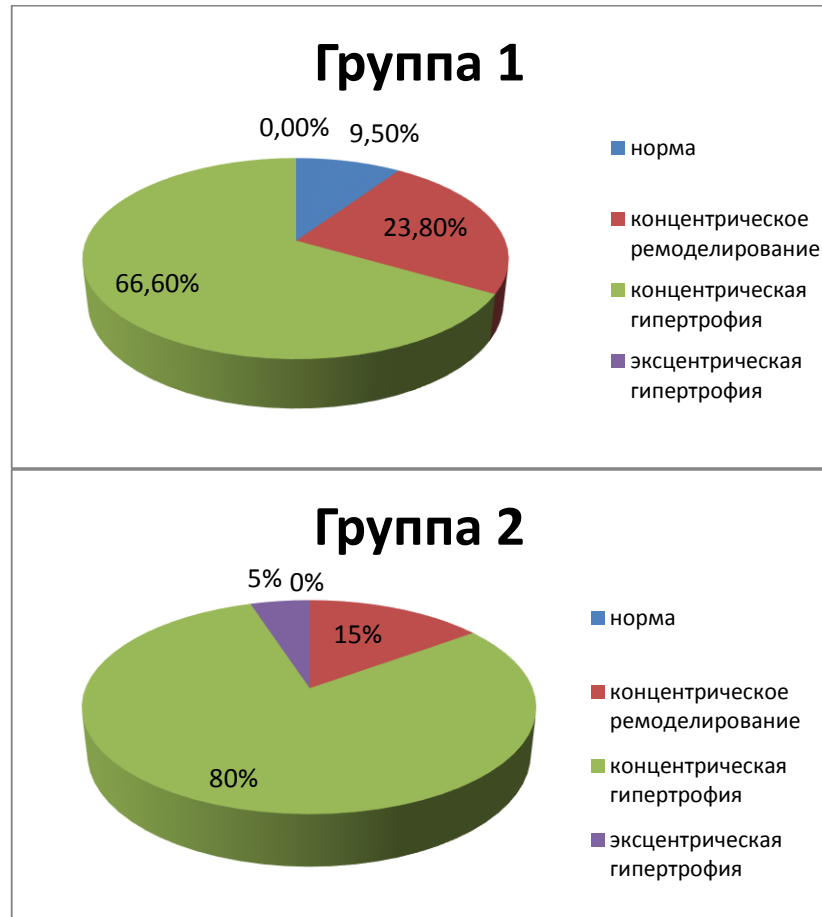
уровня ПТГ, фосфора статистически не отличались в 4-х группах. Уровень кальция у трансплантированных пациентов был выше, чем в группе контроля. Во многом, вторичный гиперпаратиреоз у трансплантированных пациентов в нашем исследовании был обусловлен наличием дефицита витамина D. У ряда пациентов, длительно получавших диализ, изменения МКН приняли необратимый характер, что требовало проведение интенсивной терапии. Третичный гиперпаратиреоз с необходимостью оперативного вмешательства был зафиксирован у 2 пациентов в 1-й группе, у 2-х во 2-й группе. При обследовании группы трансплантированных пациентов, было отмечено снижение минеральной плотности кости (МПК). В группе пациентов на ППИИ остеопороз регистрировался в 57% случаев, в группе на МИИ в 60% и группе СТПЖиП – 65%. В остальных случаях была – остеопения.

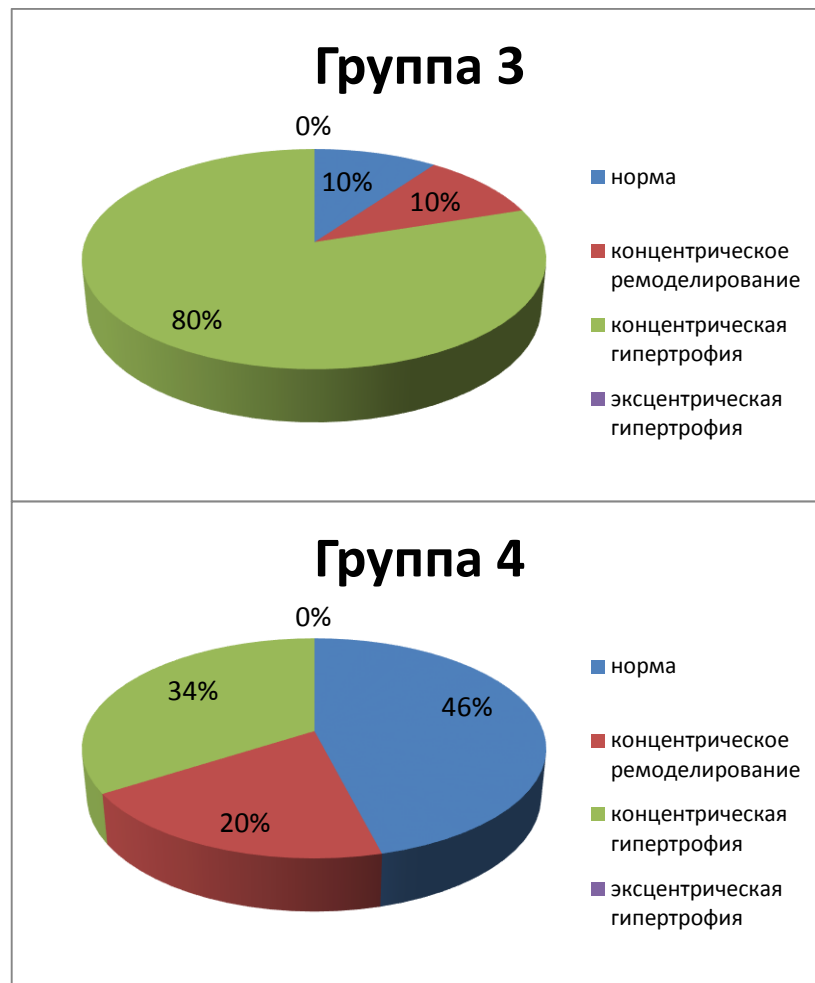
Уровень  $HbA_{1c}$  у больных после ТП до включения в исследование был выше, чем в группе без ДН и свидетельствовал о выраженной декомпенсации углеводного обмена. У лиц с СТПЖиП на момент включения в исследование этот показатель составил 5,4 % [5,2; 5,6].

Исходя из анамнеза пациентов с СД1 после перенесенной ТП и СТПЖиП, манифестация АГ приходилась на момент развития и прогрессирования ДН. При сравнении САД по данным суточного мониторинга АД зафиксирован более высокий уровень у лиц после ТП в сравнении с пациентами после СТПЖиП и без ДН. Этим результатам соответствует большая частота применения препаратов, воздействующих на РААС с их нефро- и кардиопротективными свойствами, а также бета-блокаторов. Обращено внимание, что треть пациентов без ДН получала эти же препараты (соответственно числу лиц с ГБ).

Диабетическая кардиомиопатия, характеризующаяся структурными и функциональными изменениями миокарда, приводит к прогрессированию ГЛЖ и увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности [288], признанной в настоящее время основной причиной смерти (65%) среди больных СД 1, особенно при уремии [227]. При оценке кардиальной функции у пациентов не определены различия в сократительной способности миокарда в исследуемых

группах. У пациентов 2 групп после ТП ИММЛЖ был значимо выше в отличие от контрольной группы пациентов без ДН и СТПЖиП ( $p=0,006$ ;  $p=0,011$  и  $p=0,005$ ;  $p=0,011$ , соответственно). Во всех группах проведена оценка геометрии ЛЖ сердца (рисунок 3).





**Рисунок 3. Оценка геометрии ЛЖ в исследуемых группах**

Нормальная геометрия ЛЖ чаще всего наблюдалась у пациентов без ДН: 46%, в группе 1 составила – 9,5%, в группе 3 – 10% и отсутствовала в группе 2. Чаще всего у лиц после трансплантации определялась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, отражающей длительное развитие АГ в рамках нефрокардиального синдрома.

Атеросклеротическое поражение периферических сосудов составило 100% в первых трех группах, и лишь 26,6% в группе контроля.

При сравнении групп после трансплантации по индексу Agatston достоверных отличий выявлено не было. Особого внимания заслуживает факт высокого разброса значений, что, вероятно, отражает различный кардиальный профиль пациентов в предтрансплантационный период. Высокий уровень индекса Agatston у ряда пациентов после трансплантации в совокупности с ранее отмеченной ГЛЖ может отражать необратимость некоторых кардиоваскулярных

повреждений, несмотря на проведение оптимального вида ЗПТ и позитивную динамику фосфорно-кальциевого обмена

В нашем исследовании в группе 1 было проведено 4 родственных трансплантаций, и 5 в группе 2. В остальных случаях была проведена аллотрансплантация трупной почки. В большинстве случаев, причиной смерти донора было острое нарушение мозгового кровообращения и черепно-мозговая травма (при диагностированной смерти головного мозга), однако в 1 и во 2 группах отмечено наличие асистолических доноров (в Европе данную категорию именуют донорами с небыющим сердцем (non heart beating donors, NHBD), в США – донорами после остановки сердца (donors after cardiac death, DCD) [81] (таблица 2).

**Таблица 2. Характеристика донорского материала (МЕ [25;75])**

Параметры	Группа 1 (ТП на ППИИ) n=21	Группа 2 (ТП на МИИ) n=20	Группа 3 (СТПЖиП) n=20
М/Ж, n	13/8	11/11	4/16
Возраст донора, годы	50 [33; 55] <sup>#</sup>	46 [30; 51] <sup>#</sup>	29 [25; 33]
Асистолический/систолический донор, n	1/20	4/16	0/20
Родственная/трупная трансплантация, n	4/17	5/15	0/20
HLA Miss-match, n	4 [3,5; 4,5]	4[4; 5]	5 [4; 5]
Время холодовой ишемии ТП, часы	11,5 [1; 17] <sup>#</sup>	11[1,5;17] <sup>#</sup>	8[7;10]
Время холодовой ишемии ПЖ, часы	-	-	8[6;9]

Примечание: HLA miss-match - количество несовпадений по HLA-антигенам (мисс-матч)

\*  $p < 0,016$  при сравнении группы 1 с группой 2

<sup>#</sup>  $p < 0,016$  при сравнении группы 1 или 2 с группой 3

Поправка Бонферони ( $p < 0,016$  при сравнении 3-х групп)

Средний возраст доноров группы с СТПЖиП достоверно отличался от групп 1,2 и составил 29 лет [25; 33], что соответствует данным мировой практики



об «идеальном доноре ПЖ». Под такое определение обычно попадает донор с диагнозом «смерть мозга» вследствие травмы или асфиксии, в возрасте от 18 до 40 лет, с ИМТ 25–27 кг/м<sup>2</sup>. Все пациенты были совместимы по системе АВ0. У всех выявлена отрицательная прямая перекрестная лимфоцитотоксическая проба (кросс-матч), три группы пациентов не отличались по количеству несовпадений HLA-антигенов (мисс-матч). Всем без исключения пациентам проводилась индукционная иммуносупрессивная терапия базиликсимабом или тимоглобулином по стандартной схеме. В качестве основной иммуносупрессивной терапии использовалась трехкомпонентная комбинация из такролимуса либо ЦсА, препаратов микофеноловой кислоты и ГКС, однако у 4 пациентов с СТПЖиП после оперативного вмешательства через 6 мес протокол предусматривал отмену ГКС. Хотя в настоящее время выведение из протокола глюкокортикостероидных препаратов после ТП и печени является обычной практикой во многих центрах, в случае с трансплантацией поджелудочной железы данный протокол практикуют не так регулярно из-за высокой частоты иммунных потерь трансплантата и в последующем необходимости усиления иммуносупрессии [26]. В 2014 г. Montero N. и соав. (The Cochrane Collaboration) был проведен мета-анализ по оценке различных протоколов иммуносупрессии, рассматривающих раннюю (до 14 дней после операции) и позднюю (после 14 дней) отмену ГКС у пациентов с трансплантацией ПЖ и СТПЖиП. В настоящее время собрано недостаточно доказательств для определения безопасности и эффективности вывода ГКС из протокола для рассмотрения дальнейшего развития отторжения трансплантатов [197].

В группе с СТПЖиП все пациенты имели первично-функционирующий трансплантат ПЖ и почки, эугликемию без введения экзогенного инсулина с первых суток. У двух пациентов был отмечен острый криз отторжения панкреодуоденального комплекса, у других двух – острый криз отторжения почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде (в течение первых трех месяцев). На фоне проведенной комбинированной противокризовой терапии (в/в пульс-терапия ГКС и поликлональные анти timоцитарные глобулины, коррекции

иммуносупрессивной терапии) отмечено восстановление функции трансплантатов.

4-м пациентам была выполнена трансплантация ПЖ с интраабдоминальной локализацией и формированием дуоденоеюноанастомоза, 10 – забрюшинная трансплантация ПЖ с формированием дуоденодуоденального анастомоза, 6 - с интраабдоминальной локализацией и формированием дуоденоцистоанастомоза.

Пациенты 1 группы имели немедленную функцию трансплантата в 80,1% (17), а 2 - в 75% (15). Достоверных различий между 1 и 2 группами по времени холодной ишемии почечного трансплантата не было и составило 11,5 [1;17] ч. и 11[1,5;17] ч., соответственно. Достоверные различия выявлялись при сравнении 1 и 2 групп с СТПЖиП, где время холодной ишемии составило 8[7;10] ч., а панкрео-дуоденального комплекса 8[6;9] ч.

Таким образом, в нашем исследовании доноры в группе СТПЖиП являлись практически «идеальными» (что соответствует данным зарубежной литературы) по сравнению с группой с изолированной ТП.

В итоге, пациенты, включенные в наше исследование демонстрировали длительное течение неконтролируемого СД 1, некомпенсированный углеводный обмен на всем его протяжении, раннее развитие развернутой клинической картины диабетических осложнений (микро- и макроангиопатий), позднюю диагностику ДН с несвоевременным назначением нефропротективной терапии, экстренным началом ЗПТ. Тем не менее, трансплантация почки у данных пациентов обеспечила улучшение качества жизни, свободу от диализа, нормализацию почечной функции, параметров МКН, анемии, АД, а в случае с сочетанием ПЖ – инсулинонезависимость.

### ***3.2. Влияние контроля гликемии с использованием различных режимов инсулинотерапии на состояние трансплантата, метаболические, гемодинамические, гормональные факторы и контроль поздних осложнений у больных СД 1 типа после трансплантации почки***

Прогноз пациента после успешно проведенной ТП определяется многочисленными факторами (качеством донорского материала, иммуносупрессии, длительностью диализного периода, выраженностью осложнений, состоянием сердечно-сосудистой системы, контролем метаболических и гемодинамических показателей). Но основным в судьбе пациента и трансплантата остается качество гликемического контроля. Без сомнения, вопросы управления гликемией должны оставаться актуальными и в предтрансплантационный период для обеспечения наилучших результатов. Контроль гликемии вновь выступает на первый план, будучи временно вынужденно отодвинутым на вторые позиции в терминальный период ДН проблемами ЗПТ. Осознание такой необходимости для предотвращения развития возвратной нефропатии и прогрессирования осложнений СД привело к росту популярности СТПиЖ, несмотря на сохраняющиеся риски. Больше внимания стали уделять и возможностям трансплантации островковых клеток с более скромными результатами [165]. Достижения последних лет способствовали попыткам диабетологов решить проблемы компенсации углеводного обмена у пациентов после ТП с помощью ППИИ. Это тем более перспективно, что имеется серьезная доказательная база по преимуществу ППИИ перед МИИ в плане достижения целевых уровней гликемии, снижения риска гипогликемий, вариабельности, кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, улучшения качества жизни [262].

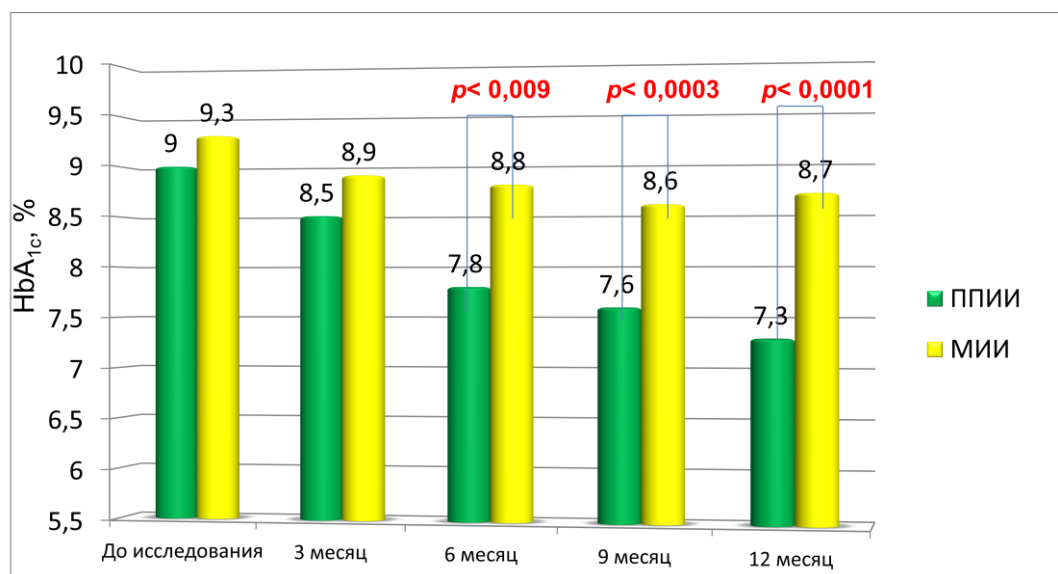
#### ***КОМПЕНСАЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА***

Все пациенты после проведенной ТП использовали аналоги инсулина человека: инсулины ультракороткого действия (Хумалог, Ново-Рапид, Апидра) и

длительного действия (Лантус, а также Левемир). Общая суточная доза у пациентов до исследования в группе ППИИ составила 42 [38;50] ЕД/сут, в группе МИИ - 41 [39;52] ЕД/сут. Среднее количество ЕД/сут у пациентов на помповой инсулинотерапии, использующие только инсулины ультракороткого действия составило 37,4 [35;47]ЕД/сут. У пациентов на МИИ – 42 [38,5;45] ЕД/сут. Данное количество незначительно варьировало в зависимости от необходимой проводимой коррекции и различных профилей в течение контрольного срока наблюдения.

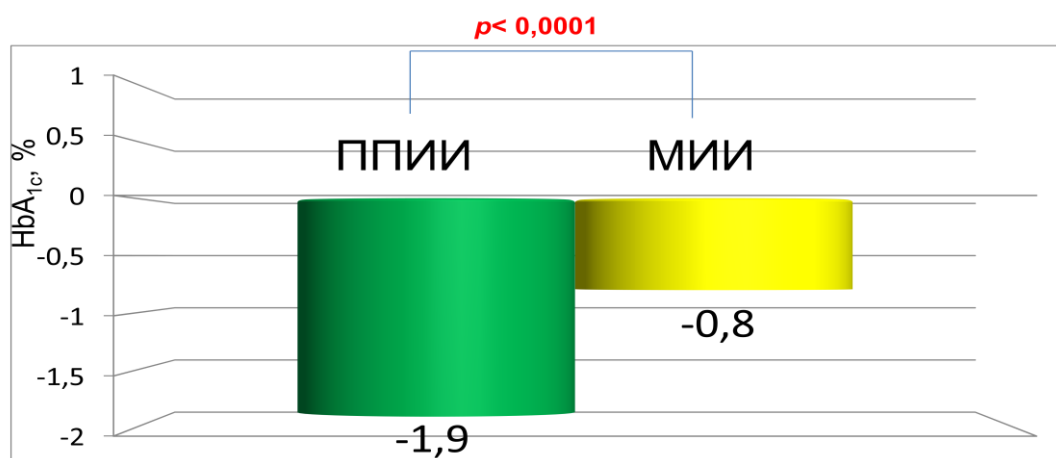
### ***Динамика HbA1c***

В нашем исследовании обе группы пациентов после перенесенной изолированной ТП (до перевода лиц 1 группы на ППИИ в рамках индивидуального структурированного обучения и продолжения режима МИИ) значимо не отличались между собой по степени компенсации углеводного обмена. Через 3 месяца после начала исследования при сравнении двух групп (ППИИ и МИИ) наметилась тенденция в улучшении HbA1c в обеих группах пациентов без значимой разницы ( $p < 0,09$ ). Эта тенденция нарастала в последующий период особенно очевидно для лиц группы ППИИ, что привело через 6, 9 и 12 месяцев к значимым различиям между группами ( $p < 0,0009$ ;  $p < 0,00003$ ;  $p < 0,00001$ , соответственно) (рисунок 4).



**Рисунок 4. Динамика HbA1c в группе пациентов после трансплантации почки на различных режимах инсулинотерапии**

Абсолютное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> в контрольные сроки было более выраженным в группе ППИИ, чем в группе на МИИ, начиная с 3 месяца (рисунок 5).



**Рисунок 5. Абсолютное снижение HbA<sub>1c</sub> (Дельта) в зависимости от вида инсулинотерапии (12 месяцев).**

### *Гипогликемии*

За время наблюдения за пациентами в нашем исследовании не было зафиксировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии (потребовавшей помощи посторонних людей) ни в одной группе. При оценке частоты эпизодов развития как легкой, так и средней тяжести гипогликемии, а также ночных гипогликемий в течение месяца в группе на ППИИ этот показатель был значимо ниже в сравнении с группой МИИ (Таблица 3).

**Таблица 3. Средняя частота эпизодов гипогликемии в месяц гликемии у больных с СД 1 и ТП на ППИИ и МИИ (МЕ [25;75])**

Месяцы	Вид гипогликемии	ППИИ	МИИ
3	Легкая	4 [3;5] *	6 [5;7]
	Средней тяжести	5 [3;6] *	9,5 [7;11]
	Ночные	1[1;1] *	3[1;5]
6	Легкая	5 [4;5] *	5,5 [5;7,5]
	Средней тяжести	5 [4;6] *	7 [5,5;10,5]
	Ночные	1[1;2]	1[1;3]
9	Легкая	4[4;5] *	6 [5;7]

12	Средней тяжести	3 [3;4] *	5,5 [4;8]
	Ночные	1[0;1] *	1[1;3]
	Легкая	5 [4;5] *	5 [4;8,5]
	Средней тяжести	0 [0;1] *	3 [2;5]
	Ночные	1[1;1] *	2[2;3]

\*  $p < 0,05$  при сравнении группы 1 с группой 2

Полученные результаты представляются важными с учетом данных наблюдательных и эпидемиологических исследований, подтверждающих ассоциацию гипогликемии и кардиоваскулярных событий особенно среди пациентов с длительным течением СД и почечной дисфункцией, реализующуюся через механизмы гемодинамических изменений при высвобождении катехоламинов, пролонгации интервала QT, воспаления, эндотелиальной дисфункции. Наши данные по снижению количества гипогликемии согласуются с результатами проведенного мета-анализа Pickup J. C. и соавт., в котором были показаны преимущества помповой инсулинотерапии в уменьшении частоты тяжелых гипогликемий в среднем на  $\sim 75\%$  по сравнению с режимом МИИ (уменьшение относительного риска в 4,19 раза, 95% ДИ 2,86–6,13) [230].

### ***Колебания гликемии***

Снижение гликемии является ключевым моментом в лечении СД с доказанным положительным влиянием на предотвращение развития микро-и макрососудистых осложнений. У пациентов с похожими уровнями гликированного гемоглобина значения глюкозы могут сильно отличаться в количестве и продолжительности колебаний в течение суток. Вариабельность и непредсказуемость гликемии являются проблемами как для больных СД, так и для врачей. Большинство авторов считают, что вариабельность гликемии (ВГ) является следствием уменьшения или отсутствия ауторегуляции, а также несовершенством инсулинотерапии [122]. При оценке вариабельности гликемии известными методами (описаны в разделе «Материалы и методы») отмечалась значимая статистическая достоверность различий в группах. В группе на ППИИ были практически достигнуты целевые показатели [223]. Данные представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Сравнение параметров ВГ у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (МЕ [25;75])**

	ППИИ	МИИ
	SD (ммоль/л)	
3 месяца	1,9[1,8;2,1] *	3,6[3,2;3,9]
6 месяцев	1,6[1,4;1,7] *	2,8[2,3;3,5]
9 месяцев	1,6[1,3;1,7] *	2,8[2,4;3,2]
12 месяцев	1,6[1,4;1,7] *	2,8[2,3;3,2]
	MAGE (ммоль/л)	
3 месяцев	3,3[2,7;3,8] *	6,3[5,5;6,9]
6 месяцев	2,7[2,2;3,5] *	5,4[4,6;6,0]
9 месяцев	2,6[2,2;2,8] *	5,5[4,5;7,1]
12 месяцев	3,1[2,9;4,1] *	4,8[4,2;5,5]
	LI (ммоль/л)2/час)	
3 месяца	5,9[3,4;7,1] *	23,4[19,5;30]
6 месяцев	3,9[1,9;5,6] *	8,3[4,5;12,9]
9 месяцев	2,3[1,6;3,9] *	10,6[4,8;16,3]
12 месяцев	3,0[1,3;4,8] *	10,8[4,3;16,4]
	LBGI	
3 месяца	2,5[1,0;3,1] *	6,4[5,3;7,3]
6 месяцев	1,6[1,2;2,3] *	3,4[1,8;5,3]
9 месяцев	1,6[0,5;1,8] *	3,4[1,1;5,4]
12 месяцев	1,5[0,8;1,7] *	3,4 [2,3;5,4]
	HBGI	
3 месяца	3,0[2,4;3,9] *	11[9,7;13,8]
6 месяцев	2,8[2,0;3,3] *	8,4[6,4;11,3]
9 месяцев	2,9[2,0;3,3] *	7,6[5,5;13,7]
12 месяцев	2,9[2,3;3,9] *	6,3[4,9;8,5]
	MAG (ммоль/л/час)	
3 месяца	16,5[10,7;21,7] *	32,9[30;41,6]
6 месяцев	9,1[2,2;16,8] *	7[2,0;26,7]
9 месяцев	3,4[1,7;8,4] *	13,9[2,1;30,8]
12 месяцев	7,2[1,7;8,6] *	19,8[1,7;31,4]

	CONGA (ммоль/л)	
3 месяца	5,6[5,2;5,8] *	6,8[6,0;7,1]
6 месяцев	5,5[5,2;5,9] *	7,1[6,3;8,2]
9 месяцев	6,1[5,6;6,9] *	6,5[5,8;8,6]
12 месяцев	5,8[5,4;6,9]	6,0[5,9;7,0]

\*  $p < 0,05$  при сравнении группы 1 с группой 2

Примечание: SD - стандартное отклонение; MAGE - средняя амплитуда колебаний гликемии; LI - индекс лабильности гликемии; LBGI - индекс риска гипогликемии; HBGI - индекс риска гипергликемии; MAG - среднечасовая скорость изменения гликемии; CONGA - индекс длительного повышения гликемии.

Следует особенно отметить в этом ряду показатели, прогнозирующие риск развития тяжелых гипогликемий (LI, LBGI), поскольку большинство пациентов обеих групп имели проблемы с распознаванием «гипо».

Таким образом, наши данные согласуются с данными литературы, о преимуществе использования ППИИ в улучшении компенсации углеводного обмена (снижение HbA1c, уменьшении эпизодов гипогликемических состояний, колебаний гликемии в течение суток) в сравнении с МИИ.

Снижение колебаний глюкозы в течение дня на помповой инсулинотерапии возможно обусловлено снижением вариабельности всасывания инсулина при использовании ППИИ. При введении больших доз инсулина длительного действия под кожей благодаря кристаллизации и самоассоциации молекул инсулина создаётся депо, из которого инсулин медленно высвобождается и всасывается в кровь. Инсулин из депо может всасываться в кровь с разной, иногда непредсказуемой скоростью. Более того, находясь под кожей, инсулин частично разрушается местными тканевыми ферментами. На параметры всасывания инсулина влияет глубина введения, место, дозы, особенности локального кровотока, наличие липодистрофии, физическая активность, курение, воспалительный процесс, приём вазоконстрикторов/вазодилататоров и др. Всё это создаёт вариабельность действия инсулина, которая достигает 52% в отношении инсулина продлённого действия (НПХ-инсулина) [118]. При этом инсулиновая помпа вводит только один вид инсулина (короткого или ультракороткого



действия) в очень маленьких дозах, подкожное спонтанное депо инсулина составляет всего лишь около 1 единицы в любой момент времени в течение базальной инфузии. Это позволяет снизить межиндивидуальную вариабельность действия инсулина до 3% [166]. Таким образом, эффект от введения инсулина с помощью помпы более предсказуем, чем при использовании шприцев или шприц-ручек.

Хроническая гипергликемия является основным фактором риска развития осложнений при СД, однако, считается, что частые и выраженные колебания глюкозы могут самостоятельно внести свою долю в развитие связанных с диабетом осложнений, реализующуюся через окислительный стресс, хроническое воспаление, дисфункцию эндотелия [264].

Было отмечено различие по таким маркерам вариабельности гликемии, как SD, MAGE, LBG1 ( $p < 0,02$ ) при сравнении лиц с наличием и отсутствием прогрессирования ДР в группе 2, что не наблюдалось в группе 1. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования, показавших существенную связь ВГ с наличием риска прогрессирования ДР у пациентов с СД1 и СД2, которые были проведены в 2013 и 2015 гг [121, 125].

В недавнем исследовании Jin S. и соавт. [134] была обнаружена значимая связь между экскрецией альбумина с мочой и ВГ при использовании непрерывного мониторинга гликемии. В нашем исследовании данной связи между ВГ и СКФ, а также уровнем креатинина и экскрецией альбумина с мочой обнаружено не было.

В исследовании, проведенном в 2008 г. Bragd J. и соавт., были получены данные, что SD было пограничным предиктором развития периферической нейропатии у 100 пациентов с СД1 в период наблюдения 11 лет ( $OR = 1.73$ , ДИ 0.94–3.19,  $p = 0,07$ ) [57]. Однако в последующем исследовании Siegelaar SE, не было получено связи влияния ВГ (SD и MAGE) на прогрессирование периферической и автономной нейропатии у пациентов с СД1 в течение 5 лет наблюдения [253]. В настоящем исследовании закономерности влияния

параметров ВГ на динамику проявлений дистальной и автономной нейропатии, а также прогрессирования проявлений СДС отмечено не было.

### **СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК**

Уровень креатинина до и через 3 месяца исследования не отличался в 2-х группах ( $p < 0,8$  и  $p < 0,14$ ). При сравнении данного показателя между группами через 6, 9 и 12 месяцев – была отмечена значимая разница. (таблица 5).

Аналогичные данные были получены при сравнении СКФ в данных группах пациентов (таблица 6).

**Таблица 5. Сравнение значений креатинина у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (МЕ [25;75])**

Параметры	Группа 1 (ТП на ППИИ) n=21	Группа 2 (ТП на МИИ) n=20
Креатинин крови, мкмоль/л (исходно)	96,5[76; 122]	104,2[79,3;134,7]
Креатинин крови, мкмоль/л (3 месяца)	95 [70,3;110]	108[88,5;125]
Креатинин крови, мкмоль/л (6 месяцев)	94 [68;109] *	108,5[92,5;135]
Креатинин крови, мкмоль/л (9 месяцев)	96 [73,5;110] *	110[90,128]
Креатинин крови, мкмоль/л (12 месяцев)	86 [68,4;101] *	107[91;130]
Дельта креатинина крови, мкмоль/л	-9[-3;-16,5] *	6,5[-6,8;17,6]

\*  $p < 0,05$  при сравнении группы 1 с группой 2

**Таблица 6. Сравнение СКФ (СКД-ЕРІ) у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (МЕ [25;75], %)**

Параметры	Группа 1 (ТП на ППИИ) n=21	Группа 2 (ТП на МИИ) n=20
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (исходно)	70[57;82]	65[50;86]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (3 месяца)	74[66,7;89]	67,95[53,4;78,3]

СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (6 месяцев)	84[70;94] *	62,9 [49,2;75]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (9 месяцев)	80[70;96] *	59,8[52;75]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (12 месяцев)	83[71;92] *	63,5[48;76,4]
Дельта СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	9[2,6;12] *	-6,7[-14,9;2,7]

\* p<0,05 при сравнении группы 1 с группой 2

Стоит отметить, что как в группе 1 так и в группе 2 были пациенты с микроальбуминурией, выявленной сразу же после проведения трансплантации. Одной из причин этого, возможно, являлось качество донорского материала. Всем пациентам с МАУ была назначена нефропротективная терапия препаратами из группы иАПФ или БРА, которую получали в течение всего периода наблюдения.

В нашем исследовании на фоне применения различных режимов инсулинотерапии – разница между экскрецией альбумина и соотношением альбумин/креатинин в группах была статистически не достоверна при первоначальном обследовании и конечном обследовании с некоторыми колебаниями в промежуточный период (6 месяцев) (таблица 7).

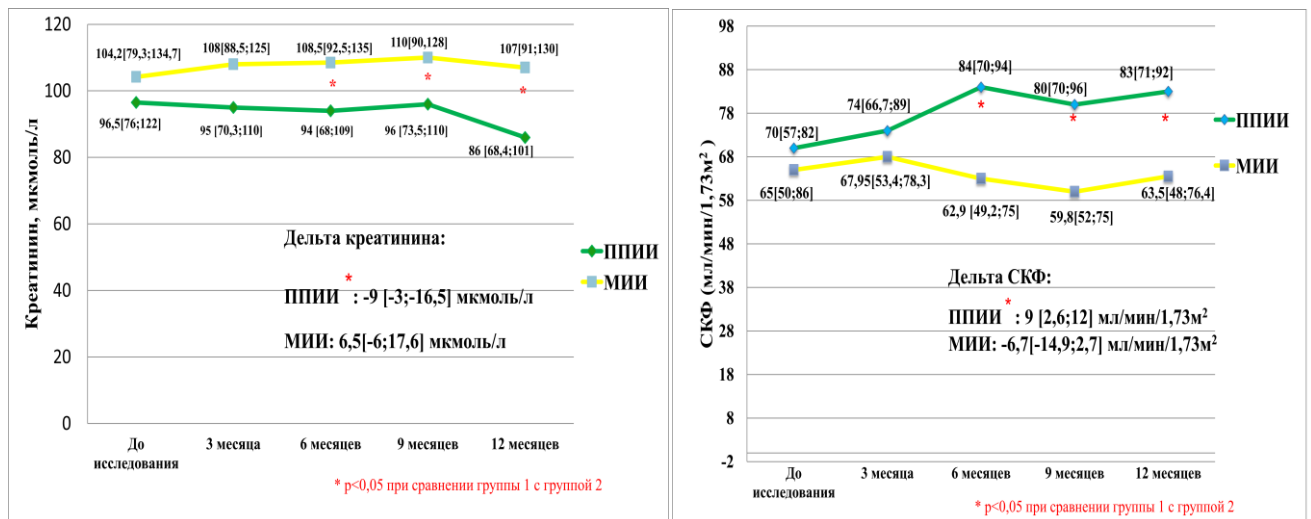
**Таблица 7. Сравнение экскреции альбумина с мочой у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (МЕ [25;75], %)**

Параметры	Группа 1 (ТП на ППИИ) n=21	Группа 2 (ТП на МИИ) n=20
Альбуминурия, мг/л (исходно)	8[6;14]	14[9,5;36]
Соотношение А/Кр, мг/ммоль (исходно)	1,55[1,08;2,8]	2,8[1,6;5,4]
Альбуминурия, мг/л (6 месяцев)	9[6;10] *	15[8,5;40]
Соотношение А/Кр, мг/ммоль (6 месяцев)	1,5[0,7;2,5] *	2,5[1,5;6,6]

Альбуминурия, мг/л (12 месяцев)	10[8;12]	11[7;36]
Соотношение А/Кр, мг/ммоль (12 месяцев)	1,65[1,2;2,5]	2,41[1,5;4,7]
Дельта Альбуминурия, мг/л	0[-2,5;3]	0[-3;1,5]
Дельта Соотношение А/Кр, мг/ммоль	0,1[0;0,2]	0[-0,3;0,2]

\*  $p < 0,05$  при сравнении группы 1 с группой 2

При вычислении дельты креатинина и СКФ мы получили значительную разницу между данными показателями в группах пациентов на ППИИ в сравнении с МИИ (Рисунок 6).



**Рисунок 6. Динамика уровня креатинина и СКФ (СКД-EPI) у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (МЕ [25;75]).**

Исследователи из Дании, в 2014 г. представили свои данные о влиянии ППИИ на СКФ и экскрецию альбумина с мочой у больных СД1. За время наблюдения в течение 4-х лет была отмечена положительная динамика в улучшении показателей HbA1c, а также уменьшение альбуминурии у пациентов на ППИИ в сравнении с МИИ при отсутствии динамики СКФ [243]. Вероятно, различие в полученных результатах между исследованиями обусловлено популяцией больных (преимущественно без ХБП), и длительностью наблюдения (до 5 лет).

Хронический рецидивирующий пиелонефрит трансплантата встречался чаще в группе 2 (40%), чем в 1-й группе (19%), однако значимой разницы получено не было ( $p=0,12$ ). Вероятнее всего, данное обстоятельство связано с уменьшением выраженности влияния специфического фактора (глюкозурии) при улучшении углеводного обмена у пациентов в группе 1. Большинство пациентов получали длительную антибиотико- и уросептическую терапию.

### ***НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС***

Уровень общего белка 69 г/л [67;74] vs 71.5 г/л [68;77] и альбумина 40 г/л [39;42] vs 39,5 г/л [39;43] в сыворотке крови был достаточным в обеих группах и статистически не различался ( $p<0,34$  и  $p<0,69$ , соответственно).

Многие исследования посвящены оценке веса у больных после ТП. Причины ожирения после ТП являются мультифакторными и включают в себя генетическую предрасположенность, избыточное питание, побочные эффекты стероидных препаратов, приводящих к увеличению массы жировой ткани в организме, низкая физическая активность, низкая мотивация на соблюдение диетических рекомендаций [297].

До включения в исследование пациенты не различались по массе тела (55 кг [50;80] vs 64,5 кг [51,9;72,5],  $p<0,59$ ) и ИМТ ( $22 \text{ кг/м}^2$  [20;26] vs  $21,8 \text{ кг/м}^2$  [20,3;26,3],  $p<0,6$ ). В ходе обследования проводились обучающие беседы по принципам рационального питания после ТП [5]. В конце обследования была отмечена незначительная прибавка в весе (таблица 8). При сравнении групп между собой достоверных различий достигнуто не было (56 кг [55;80] vs 67,5 кг [55;74,5],  $p<0,5$ ) ИМТ  $21,77 \text{ кг/м}^2$  [20,8;26,12] vs  $22,4 \text{ кг/м}^2$  [21,2;27,6],  $p<0,4$ ). При сравнении динамики веса внутри групп получены достоверные различия в увеличении веса: прибавка в весе в среднем в группе на ППИИ 1,6 [0;6] кг,  $p<0,005$ ; на МИИ – 2 кг [0,1;5],  $p<0,0003$ . Следует отметить нормализацию ИМТ у 14% пациентов с дефицитом массы тела на ППИИ через год. Повышение массы тела, вероятно, обусловлено улучшением аппетита на фоне снижения уремической интоксикации, расширением пищевого рациона, а также приемом

ГКС препаратов, которые в свою очередь способствуют увеличению массы жировой ткани, описанными в многочисленных исследованиях [52].

**Таблица 8. Распределение пациентов в зависимости от ИМТ в группах на ППИИ и МИИ в начале и через 12 месяцев по окончании исследования**

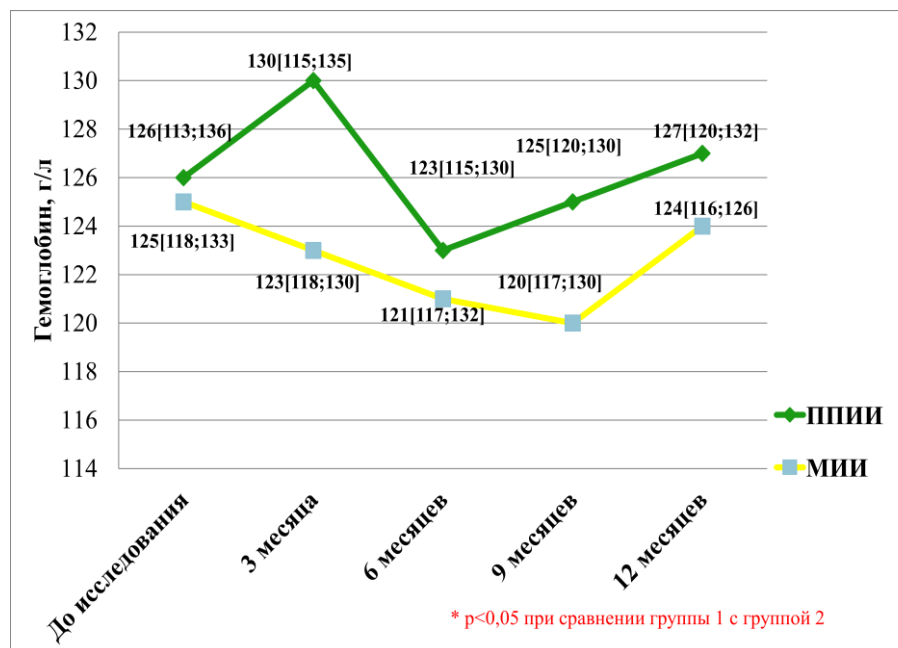
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ППИИ		МИИ	
	До	После	До	После
<18,5, n(%)	3 (14,2%)	-	-	-
18,5-24,99,n(%)	10(47,6%)	14(66,6%)	14(70%)	12(60%)
25-30, n(%)	6(28,5%)	5(23,8%)	4(20%)	6(30%)
30-35, n(%)	1(4,7%)	1(4,7%)	2(10%)	2(10%)
35-40, n(%)	1(4,7%)	1(4,7%)	-	-

Наши результаты согласуются с недавно проведенным обследованием пациентов после ТП, оценивающим повышение массы тела в течение 1 года после оперативного вмешательства. Данное исследование свидетельствовало о нормализации ИМТ в 68% случаев у пациентов с дефицитом массы тела, а также достоверным увеличением ИМТ у остальной группы пациентов ( $p < 0,05$ ) [297].

### ***АНЕМИЯ***

В настоящем исследовании у пациентов на фоне нормализации функции почек у части пациентов сохранялась умеренная анемия в обеих группах, уровень которой был сопоставим и составлял 33,3% и 30%,  $p < 0,8$ , соответственно. Анемия у данной когорты пациентов имела различный генез, включавший в себя: алиментарный фактор, гастроинтестинальную форму АДН, эрозивное поражение слизистой желудка при длительном приеме ГКС, дефицит железа. Полученные результаты согласуются с последними данными литературы, что в 30% случаев у реципиентов почечного трансплантата встречаются хронические анемии, независимо от длительности посттрансплантационного периода [217].

На фоне проведенной терапии, направленной на коррекцию основной причины анемии, снижения уровня анемии в данных группах достигнуто не было. В связи с чем была инициирована антианемическая терапия, включавшая внутривенное введение препаратов железа (6 пациентам в 1-й группе и 7-ми во 2-й) в комбинации с рчЭПО (6 пациентам на ППИИ и 3-м на МИИ). Однако рекомендованную терапию пациенты в амбулаторных условиях применяли нерегулярно, что не привело к значимому улучшению показателей гемоглобина в течение периода наблюдения (Рисунок 7).

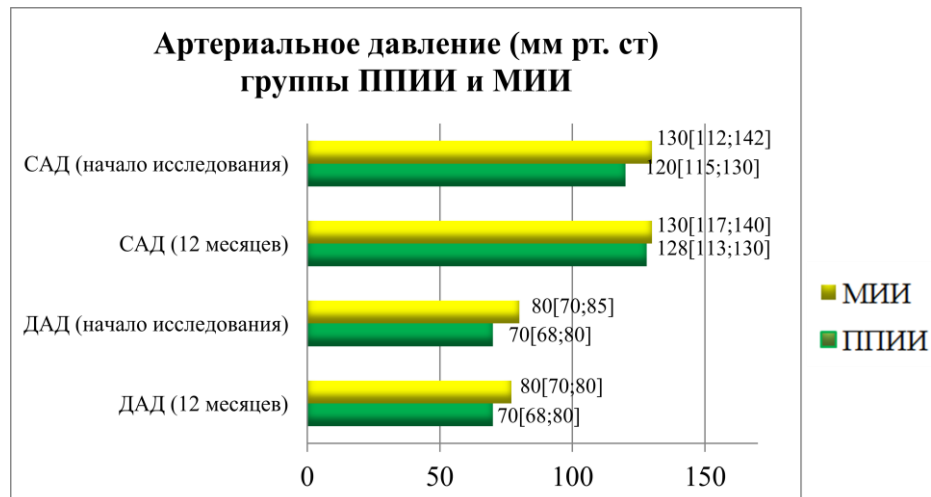


**Рисунок 7. Динамика уровня гемоглобина сыворотки крови у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (МЕ [25;75]).**

### **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска развития почечной недостаточности, а также фактором риска развития атеросклероза и повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости, и смертности среди пациентов, получающих диализ, а также у реципиентов с ТП. Кроме того, гипертензия у реципиентов ТП может привести к повышенному риску дисфункции аллотрансплантата [258]. Всего лишь у 33,3% и 35% пациентов в обеих группах непосредственно после проведения оперативного вмешательства отмечена нормализация АД в пределах целевых значений (по данным СМАД): САД 110

[105;122] мм рт.ст, ДАД 70[64;80] мм рт.ст, без приема антигипертензивной терапии (рисунок 8). Пациентам в обеих группах с наличием АГ была назначена антигипертензивная терапии, на фоне приема которой были достигнуты целевые показатели для данной категории больных. Наши результаты согласуются с данными большинства авторов, которые показали высокую распространенность АГ в первые три месяца после пересадки почки. При этом в дальнейшем частота АГ снижается до 50 - 60% к концу первого года наблюдения [295]. Существует несколько причин, приводящих к развитию некоторых форм АГ, к которым относятся выявляемые иммунологические процессы, дисфункция трансплантата, отторжение и стеноз пересаженной почечной артерии. Подобные причины могут встречаться в 5 - 10 % случаев [258].



**Рисунок 8. Динамика уровня АД у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (МЕ [25;75]).**

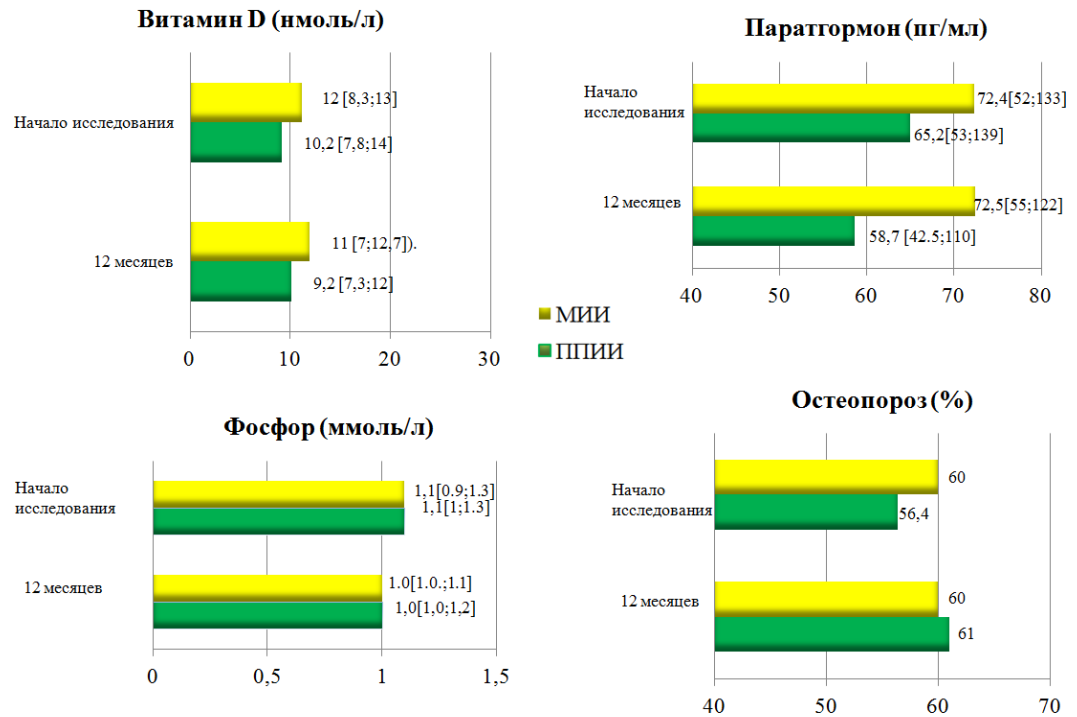
### ***МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ***

Динамика минеральных и костных нарушений в рамках ХБП у пациентов обеих групп свидетельствует о сохраняющемся дефиците витамина D (9,2 нмоль/л[7,3;12] vs 11 нмоль/л [7;12,7]). По данным зарубежной литературы этот показатель достигает 59 - 91% в течение 1-года после трансплантации [261]. Значимых различий в обеих группах при сравнении ПТГ (65,2 пг/мл [52,9;139,4] vs 72,4 пг/мл [52,6;133,6]), фосфора (1,1 ммоль/л [1,04;1,3] vs 1,1 ммоль/л [0,94;1,3]), кальция (2,4 ммоль/л [2,4;2,6] vs 2,4 ммоль/л [2,4;2,55]), а также  $P^*Ca$



соотношения (2,8 [2,4;3,1] vs 2,7 [2,5;2,9]) в группах не выявлено. Следует отметить, что в 33,3% и 25% случаев в обеих группах у пациентов были отмечены необратимые изменения, наблюдаемые при ХБП, а именно третичный гиперпаратиреоз, требующий дополнительной терапии препаратом Цинакальцетом и/или оперативного вмешательства.

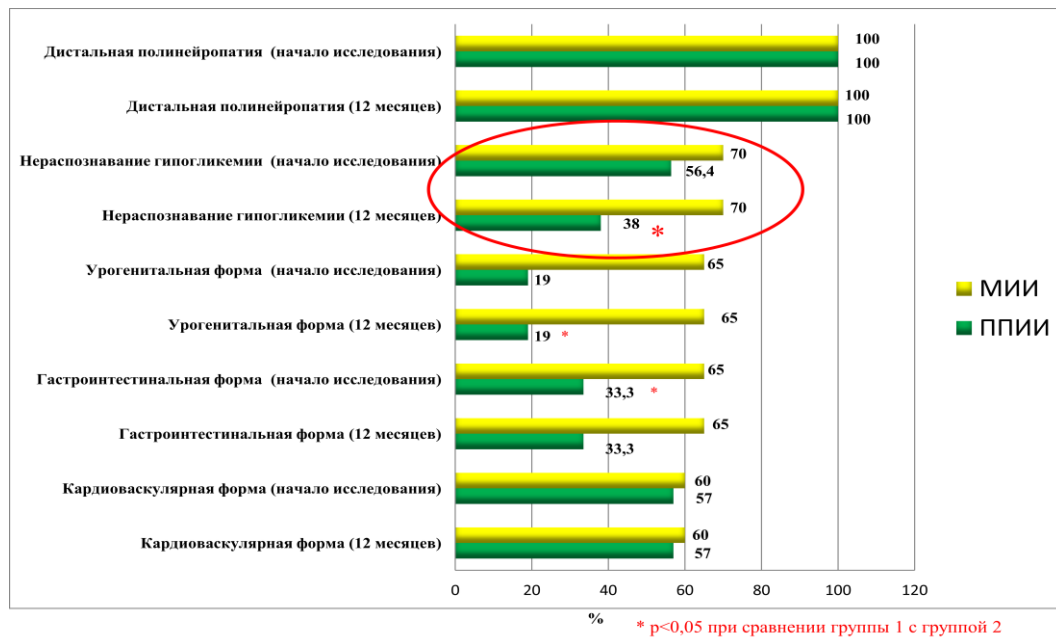
У всех пациентов обеих групп определена патология костной ткани в рамках МКН у больных с ХБП. В 57% случаев в 1-й группе наблюдался выраженный остеопороз, в остальных случаях – остеопения (средние показатели: в проксимальном отделе бедренной кости -1,8[-1,1;-2,5], лучевой кости -2,1[-1,2;-3,0], в области поясничного отдела позвоночника -1,3[-2,1;2,1] SD по Z-критерию. Аналогичные результаты были получены при оценке массы плотности кости во 2-й группе: 60% - выраженный остеопороз и в 40% - остеопения (средние показатели: в проксимальном отделе бедренной кости -2,1[-1,5;-2,8], лучевой кости -2,4[-1,3;-2,9], в области поясничного отдела позвоночника -1,6[-0,8;-2,1] SD по Z-критерию). Статистической разницы между группами по данным параметрам получено не было ( $p < 0,43$ ;  $p < 0,9$ ;  $p < 0,8$ , соответственно). По данным литературы потеря МПК в течение первого года после трансплантации может достигать от 5,5 до 19% [294]. При исследовании МПК через год у пациентов, включенных в настоящее исследование, отрицательной динамики получено не было (рисунок 9). Инициированная антиостеопоротическая терапия бисфосфонатами в комбинации с нативным витамином D под контролем лабораторно-инструментальных показателей [133] большинством пациентов применялась нерегулярно (проблемы комплаентности и стоимости).



**Рисунок 9. Показатели минерально-костного обмена у пациентов после ТП на различных режимах инсулинотерапии (МЕ [25;75], %).**

### ***ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ***

По результатам обследования пациентов выявлялись различные формы автономной диабетической нейропатии. При сравнении признаков кардиоваскулярной формы (положительная ортостатическая проба, выраженная тахикардия >100 в мин) между ППИИ и МИИ – достоверных различий выявлено не было. Признаки гастроинтестинальной формы (ощущение переполнения желудка, тошнота, боли в животе, запоры, диарея), урогенитальной формы (проявление эректильной дисфункции, отсутствие позывов к мочеиспусканию) значительно различались между группами. Однако следует отметить, что распознавание «гипо» улучшилось в группе пациентов на ППИИ. Дистальная нейропатия была зарегистрирована у всех пациентов в обеих группах и составила 100%. (рисунок 10). В ходе дальнейшего наблюдения возможно ожидать регресса всех форм нейропатии при условии контроля всех факторов, заинтересованных в поражении нервной системы.

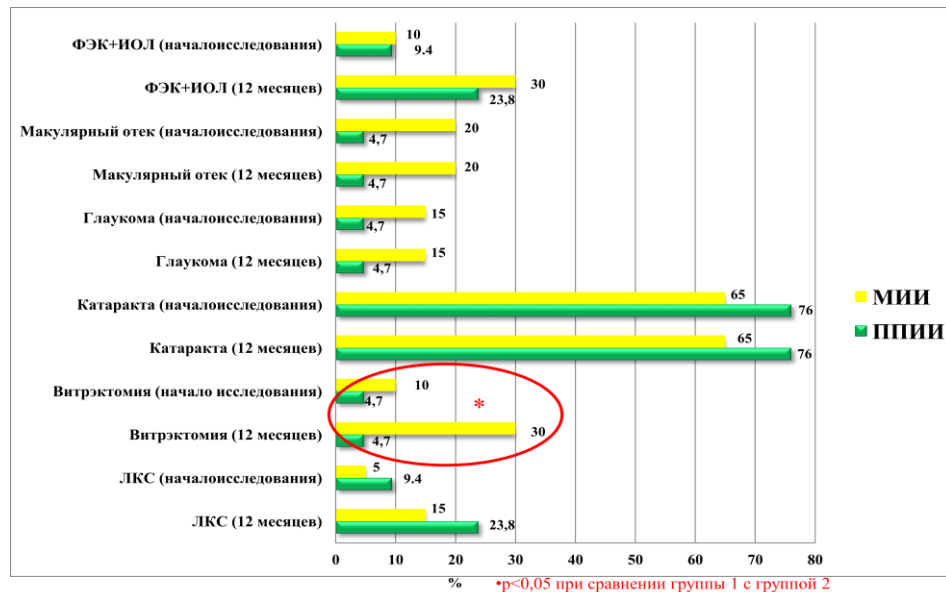


**Рисунок 10. Частота различных форм нейропатии у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (%).**

### ***СОСТОЯНИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ***

По данным предоставленной медицинской документации, у всех пациентов при включении в исследование была диагностирована пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) с неоднократным проведением ЛКС сетчатки в анамнезе, проведением факоемульсификация катаракты с имплантацией искусственной оптической линзы (ФЭК+ИОЛ), витрэктомии. Критериями прогрессирования ДР в нашем исследовании были: необходимость в проведении дополнительных сеансов ЛКС или витрэктомии, выраженное снижение зрения больше, чем на три строки за последний год в период наблюдения. В посттрансплантационный период была проведена оценка ДР с использованием шкалы ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) – в группе 1 составила OD 63[61;81], OS 63[61;81], в группе 2 - OD 78[70;81], OS 75[64;81], соответствующая высокому риску прогрессирования ПДР. Оперативные вмешательства на глазном дне проводились чаще у пациентов во 2-й группе: 5-ти пациентам в группе на ППИИ и 3-м на МИИ в период наблюдения потребовалось выполнение дополнительных сеансов ЛКС,  $p < 0,4$ . Витрэктомия была проведена одному пациенту на ППИИ и 6-ти на МИИ, и достигла значимой разницы

( $p < 0,03$ ). Наличие катаракты было сопоставимо между группами и составило 76% vs 65%,  $p < 0,3$ . Замена пораженного хрусталика (ФЭК+ИОЛ) проведена 5-ти пациентам в 1-й группе и 6-ти – во второй (рисунок 11).



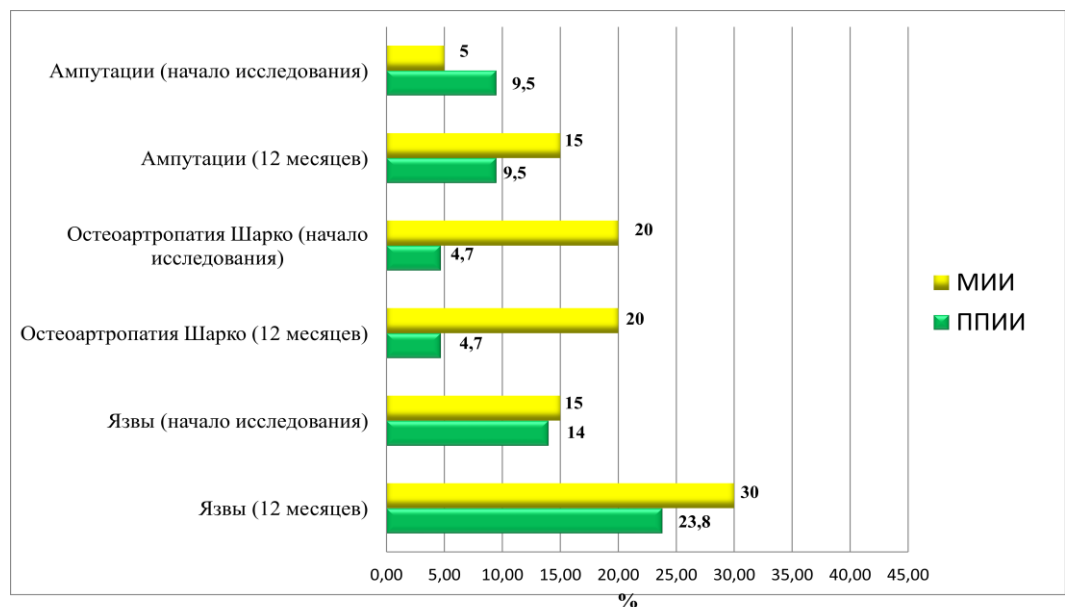
**Рисунок. 11. Частота патологии органа зрения у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (%) в ходе обследования.**

Результаты нашего обследования требуют регулярного внимания врача-офтальмолога к группе трансплантированных пациентов, учитывая возможность прогрессирования имеющихся проблем органа зрения и необходимости своевременных вмешательств. Использование иммуносупрессивной терапии, включающей ГКС и ингибиторы кальциневрина, может провоцировать развитие и прогрессирование таких заболеваний, как катаракта, глаукома, макулярный отек [70]. При анализе патологии была зафиксирована связь с компенсацией и вариабельностью гликемии, преимущественно во 2-й группе пациентов (указана выше).

### **СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

Проявления СДС преимущественно преобладали у пациентов группы 2 по сравнению с группой на помповой инсулинотерапии, однако не достигали статистической разницы (45% vs 28,5%,  $p = 0,22$ ). Язвенные дефекты были сопоставимы в обеих группах (23,5 % vs 30%,  $p = 0,46$ ), остеоартропатия Шарко

(ОШ) в группе 1 наблюдалась у 2-х пациентов (хроническая стадия), в группе 2 – у четырех (1 острая стадия, у 3-х - хроническая стадия). Все пациенты с проявлениями СДС были проконсультированы в условиях ФГБУ ЭНЦ специалистами отделения «диабетическая стопа». Пациентам с язвенными дефектами было оказано соответствующее лечение и наблюдение. Пациентам с остеоартропатией Шарко были изготовлены индивидуальные разгрузочные повязки Total Contact Cast на нижние конечности, осуществлена разгрузка нижних конечностей с помощью кресла-каталки. Следует отметить, что плохое длительное заживление язвенных дефектов, вероятно, было обусловлено приемом иммуносупрессивных препаратов. По поводу гангренов пальцев стопы, в послеоперационный период, ампутации были проведены пациентам в 9,5% случаев в 1-й группе и 15% во второй, при отсутствии значимой статистической разницы (рисунок 12).



**Рисунок. 12. Частота синдрома диабетической стопы у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (%).**

### ***ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МАКРОАНГИОПАТИЯ***

ХБП относится к независимым факторам риска развития кардиоваскулярной 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 кардиоваскулярная патология [28]. Столь высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии при ХБП во многом определена, наряду с традиционными факторами риска атерогенеза, активностью нетрадиционных (альбуминурия, системное воспаление, анемия, гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, гипоальбуминемия, дефицит витамина D и др.).

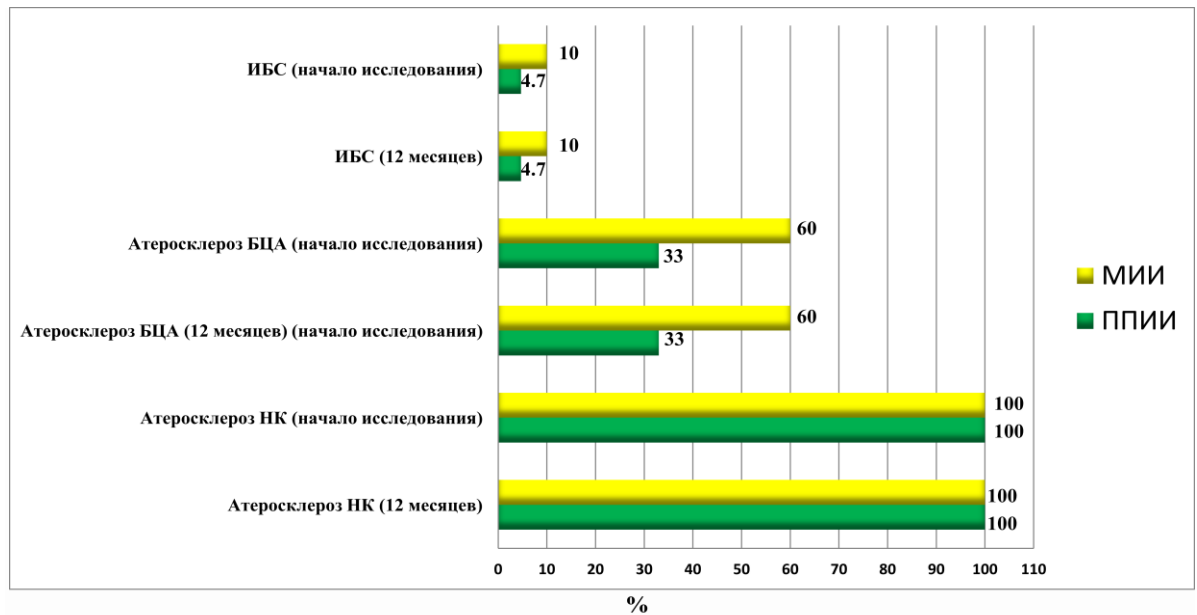
По данным анамнеза в каждой группе были единичные случаи транзиторной ишемической атаки. В период наблюдения у одного пациента на помповой инсулинотерапии, учитывая наличие ИБС, была проведена коронарография со стентированием правой коронарной артерии и передней межжелудочковой артерии, межжелудочковой ветви и огибающей ветви. У пациента, находящегося в группе МИИ, в раннем послеоперационном периоде развились признаки левожелудочковой недостаточности на фоне развернутой картины острого инфаркта миокарда, подтвержденные ЭКГ и анализом на креатинфосфокиназу, тропонин, потребовавшие выполнение ангиографии и баллонной ангиопластики (реканализации) передней межжелудочковой артерии, межжелудочковой ветви со стентированием (стент с лекарственным покрытием Cypher). Этому же пациенту была выполнена мануальная тромбэктомия задне-базальной ветви огибающей ветви левой коронарной артерии с положительным ангиографическим эффектом. Другая пациентка в группе МИИ с наличием ИБС отказалась от проведения диагностической коронарографии.

В период наблюдения всем пациентам проведено МСКТ коронарных артерий, по результатам которого не было отмечено статистической разницы между группами 1 и 2. Среди факторов, влияющих на развитие и прогрессирование сосудистой кальцификации коронарных артерий у пациентов с СД1, во многих исследованиях рассматриваются длительность СД, компенсации углеводного обмена, наличие альбуминурии [235]. В нашей работе уровень коронарного кальция согласно Индексу Agatston тесно коррелировал в обеих группах с возрастом ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ), длительностью СД ( $r =$

0,57,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), длительностью ДН ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), соответственно. В группе пациентов на ППИИ уровень коронарного кальция был ассоциирован с длительностью АГ ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ), наличием ИБС в анамнезе ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ), а в группе на МИИ с сосудистой патологией, включающей ИБС ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ), ИМ ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ), стенозы периферических артерий ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, особого внимания заслуживает факт высокого уровня индекса Agatston у данных пациентов, что в совокупности с ранее отмеченной ГЛЖ может отражать необратимость некоторых кардиоваскулярных повреждений, несмотря на проведение оптимального вида ЗПТ и позитивную динамику фосфорно-кальциевого обмена.

Состояние периферического кровотока в дотрансплантационный период у 90% пациентов, включенных в исследование, не определялось, что затрудняет оценку влияния успешной ТП на течение макроангиопатии на фоне различных режимов инсулинотерапии. Согласно нашим данным, атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (максимум до 33%) выявлено у 7 пациентов группы 1, тогда как в группе 2 - у 12 пациентов (максимум до 60%) ( $p < 0,8$ ). У пациентов обеих групп зафиксированы в 100% случаев атеросклеротическое поражение нижних конечностей. У 38% пациентов, получающих ППИИ регистрировался медиакальциноз, в другой группе указанный показатель был выше (60%) без значимых различий ( $p < 0,16$ ). Атеросклероз сосудов нижних конечностей со стенозом преимущественно передних большеберцовых артерий, окклюзией задних большеберцовых артерий с обеих сторон, окклюзией обеих малоберцовых артерий регистрировался в обеих группах (33,3% vs 40%,  $p < 0,7$ ). Двум пациентам (9%) в 1-й группе в посттрансплантационном периоде выполнена баллонная ангиопластика со стентированием (левая общая подвздошная артерия и наружная подвздошная артерия; обе заднеберцовые артерии, малоберцовая артерия справа и передняя большеберцовая артерия справа) (рисунок 13). Наши результаты соотносятся с данными проведенного исследования Grisafi A., в котором в 22% случаев была проведена ангиопластика со стентированием у

пациентов после ТП с СД 2 типа по сравнению с контрольной группой (82%), включающая в себя пациентов, получающих диализ [104].



**Рисунок 13. Частота макроангиопатии у больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ) (%).**

Представленные результаты подчеркивают важность скрининга заболевания периферических сосудов у реципиентов с ТП и требующего раннего вмешательства при проявлении клинических симптомов.

Таким образом, режим ППИИ у пациентов с СД1 после ТП позволил добиться лучших показателей компенсации углеводного обмена с меньшим риском гипогликемий и снижением вариабельности в сравнении с пациентами, продолжавшими получать МИИ. Эти результаты были ассоциированы с повышением СКФ и меньшим риском оперативных вмешательств по поводу патологии органа зрения в группе ППИИ. Несмотря на сопоставимые результаты в отношении прогрессирования других осложнений, а также метаболических, гемодинамических, гормональных показателей, представляется целесообразным дальнейшее наблюдение за пациентами обеих групп с позиций долгосрочной эффективности и влияния на выживаемость трансплантата и реципиента.

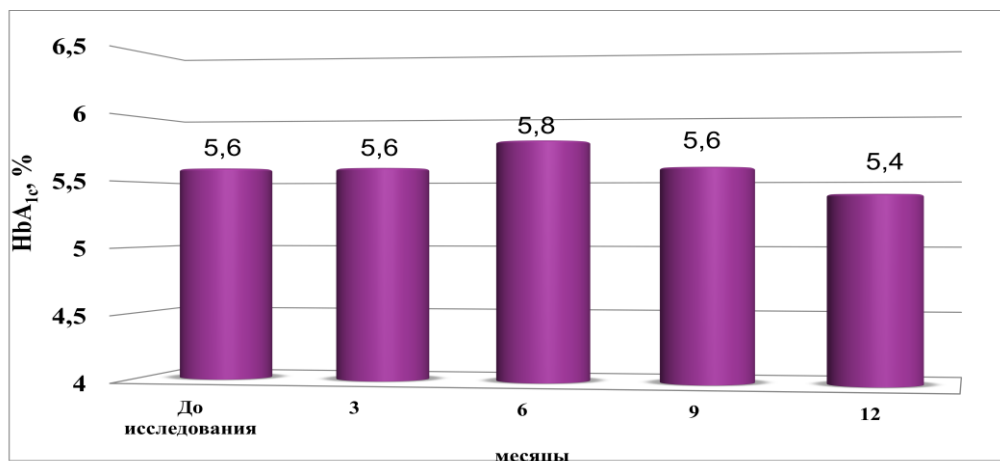


### ***3.3. Оценка метаболических, гемодинамических, гормональных факторов и динамики поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы***

#### **КОМПЕНСАЦИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

##### ***Динамика HbA1c***

По данным предоставленной медицинской документации, средний уровень HbA1c до оперативного вмешательства в изучаемой группе составлял 9,1% [8,7; 11]. Средний уровень HbA1c в группе СТПЖиП на момент включения составил 5,6% [5,5;5,8], и в течение 12 месяцев наблюдения был в пределах целевых значений с тенденцией к незначительному снижению в конце исследования до 5,4% [5,1;5,6] (Рисунок 14).

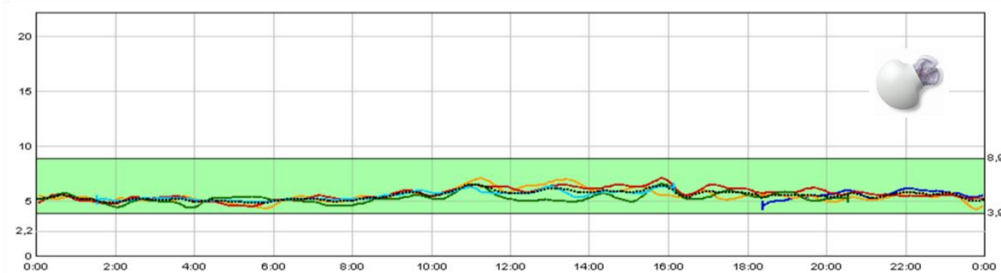


**Рисунок 14. Динамика HbA1c в группе пациентов с СТПЖиП.**

Уровень базального С-пептида составил 1,96 нг/мл [1,73;2,68], иммунореактивного инсулина - 12,5 мкЕ/мл [11,4;16,2], что подтверждало нормализацию углеводного обмена. Полученные нами данные согласуются с результатами ряда исследований, проводимых еще с начала 1990-х годов [160] по настоящее время по оценке базального и стимулированного уровней глюкозы, инсулина, и уровня HbA1c после СТПЖиП [80].

### ***Колебания гликемии***

По данным проведенного непрерывного мониторинга глюкозы с использованием системы «iPRO2» со средней продолжительностью записи 128ч [120;144]) у пациентов выявлялась стойкая эугликемия в течение суток со средними показателями гликемии в пределах 3,9-7,8 ммоль/л – до 97%[94;99], ниже 3,9 ммоль/л – 0%[0;3], выше 7,8-10,0 ммоль/л – 0%[0;2,5] (рисунок 15).



**Рисунок 15. Пример непрерывного мониторингирования гликемии в течение 6 дней с помощью системы «iPRO2» у пациента с СТПЖиП.**

### ***Гипогликемии***

По результатам, подтвержденными мониторингированием гликемии в «профессиональном» режиме, у части пациентов были зафиксированы эпизоды легкого гипогликемического состояния (ниже 3,9 ммоль/л). При беседе было выяснено, что данные эпизоды сопровождались симптомами, близкими к гипогликемиям (слабость, тремор, потливость и т.д.), которые развивались преимущественно в вечерние и ночные часы на фоне отсутствия приема пищи в течение 6 часов и самостоятельно проходившие без дополнительного приема углеводов. Данная ситуация, вероятнее всего, свидетельствует о процессе восстановления контррегулирующей системы в ответ на снижение гликемии.

При наблюдении за пациентами, лишь у одного пациента через 11 месяцев после успешно-проведенной операции СТПЖиП нами была зафиксирована декомпенсация углеводного обмена, сопровождающаяся стойкой постпрандиальной гипергликемией (до 15 ммоль/л), которая, возможно, была обусловлена, угасанием функции  $\beta$ -клеток при хроническом отторжении трансплантата ПЖ. Соответственно, пациенту была вновь инициирована

инсулинотерапия аналогами инсулина человека ультракороткого и беспикового действия в минимальных дозах в базис-болюсном режиме.

Развитие гипергликемии после операции может быть связано с несколькими причинами: в раннем послеоперационном периоде, как правило, с хирургическими осложнениями, развитием тромбоза, острым отторжением или развитием панкреатита трансплантата ПЖ. 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.

### ***СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК***

Нормализация почечной функции у всех пациентов данной группы было зафиксировано на 4-5-е сутки после проведенного оперативного вмешательства.

В период начала наблюдения средний уровень креатинина составил 88,5 мкмоль/л [78,4;95,6]. При последующих измерениях через 3,6,9,12 месяцев изменения данного показателя были незначительными. Однако стоит отметить значимую статистическую разницу значений креатинина крови между группами трансплантированных пациентов (таблица 9), а также при оценке СКФ (таблица 10). Значения креатинина крови были значимо выше и СКФ значимо ниже в группе пациентов с ТП на МИИ. У пациентов на ППИИ и после СТПиПЖ эти показатели были сопоставимы (рисунок 16).

**Таблица 9. Сравнение значений креатинина у трансплантированных пациентов с СД1 (МЕ [25;75])**

Параметры	Группа 1 (ТП на ППИИ) n=21	Группа 2 (ТП на МИИ) n=20	Группа 3 (СТПЖиП) n=20
Креатинин крови, мкмоль/л (исходно)	96,5[76;122]	104,2[79,3;134,7]	88,5[78,4;95,6]

Креатинин крови, мкмоль/л (3 месяца)	95 [70,3;110]	108[88,5;125] <sup>#</sup>	86,5[75;99]
Креатинин крови, мкмоль/л (6 месяцев)	94 [68;109] <sup>*</sup>	108,5[92,5;135]	92,5[75;110]
Креатинин крови, мкмоль/л (9 месяцев)	96 [73,5;110] <sup>*</sup>	110[90,128] <sup>#</sup>	91,1[74;102,4]
Креатинин крови, мкмоль/л (12 месяцев)	86 [68,4;101] <sup>*</sup>	107[91;130] <sup>#</sup>	91[80;106]
Дельта креатинина крови, мкмоль/л	-9[-3;-16,5] <sup>*#</sup>	6,5[-6,8;17,6]	1,6[-0,6;6,5]

<sup>\*</sup> p<0,016 при сравнении группы 1 с группой 2

<sup>#</sup> p<0,016 при сравнении группы 1 или 2 с группой 3

Поправка Бонферони (p<0,016 при сравнении 3-х групп)

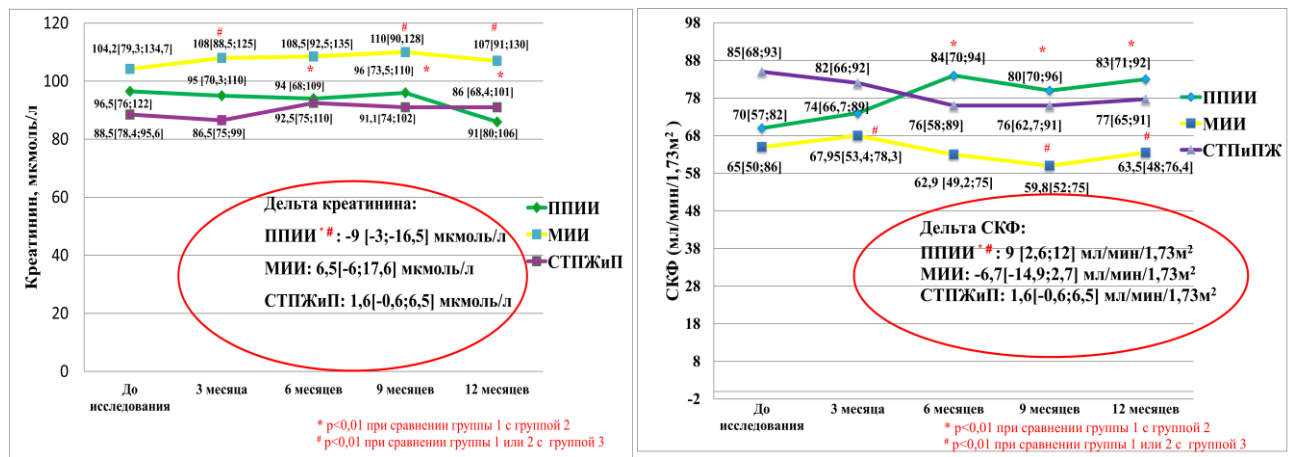
**Таблица 10. Сравнение СКФ (СКД-ЕРІ) у трансплантированных пациентов с СД1 (МЕ [25;75])**

Параметры	Группа 1 (ТП на ППИИ) n=21	Группа 2 (ТП на МИИ) n=20	Группа 3 (СТПЖиП) n=20
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (исходно)	70[57;82]	65[50;86]	85,7[68,4;93]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (3 месяца)	74[66,7;89]	67,95[53,4;78,3] <sup>#</sup>	82,4[66,4;92,3]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (6 месяцев)	84[70;94] <sup>*</sup>	62,9 [49,2;75] <sup>#</sup>	76,5[58,2;89,7]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (9 месяцев)	80[70;96] <sup>*</sup>	59,8[52;75] <sup>#</sup>	76,8[62;91]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (12 месяцев)	83[71;92] <sup>*</sup>	63,5[48;76,4] <sup>#</sup>	77,7[65,8;91]
Дельта СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	9[2,6;12] <sup>*#</sup>	-6,7[-14,9;2,7]	-1,7[-8,5;0,03]

<sup>\*</sup> p<0,016 при сравнении группы 1 с группой 2

<sup>#</sup> p<0,016 при сравнении группы 1 или 2 с группой 3

Поправка Бонферони (p<0,016 при сравнении 3-х групп)



**Рисунок 16. Сравнение значений креатинина и СКФ (СКД-ЕРІ) у трансплантированных пациентов с СД1 (МЕ [25;75]).**

Качество донорского материала играет одну из важных ролей при оценке данных показателей. При СТПЖиП идет «жесткая» селекция как доноров, так и реципиентов. Результаты исследования свидетельствуют и о важной роли контроля гликемии (как в случае пациентов на ППИИ) для формирования благоприятного почечного прогноза.

Более ранние исследования получили данные о том, что долгосрочная эугликемия может предотвратить или даже привести к регрессу повторного развития ДН аллотрансплантата почки, подтвержденного пункционной биопсией ТП. Однако данный процесс отмечается только через 10 лет после успешной пересадки ПЖ с сохранением нормогликемии на фоне функционирующего трансплантата [88, 170]. Группой ученых из Норвегии в течение последних лет велась работа по оценке влияния эугликемии у пациентов с СД1, перенесших СТПЖиП (n=17) и изолированную ТП от живого донора (n=10) более 9-12 лет, на структурные изменения почечной ткани аллотрансплантата. Данные групп были сопоставимы по полу, возрасту, СКФ, получали один и тот же режим иммуносупрессивной терапии. Группа пациентов с СТПЖиП имела на 16,2% более низкий ИМТ. HbA1c составлял  $5,6 \pm 0,1\%$  и  $8,3 \pm 0,6\%$  в группах СТПЖиП и ТП, соответственно ( $p < 0,001$ ). Результаты проведенных биопсий почечных трансплантатов выявили утолщение базальной мембраны у пациентов с ТП (ТП –  $424,6 \pm 3,644$  нм против СТПЖиП –  $234,3 \pm 10,59$  нм;  $p = 0,0357$ ), что

свидетельствовало о несомненном преимуществе длительной нормогликемии, обеспеченной функционирующим ТПЖ [239].

У 4-х (20%) пациентов обсуждаемой группы впервые после операции была обнаружена микроальбуминурия с соответствующим повышением соотношения Альбумин/Креатинин в утренней моче, подтвержденная дважды. Этим пациентам с целью нефропротективной терапии были назначены препараты из группы иАПФ в минимальной дозе. В остальных случаях была отмечена нормоальбуминурия. Данные по уровню экскреции альбумина представлены в таблице 11.

**Таблица 11. Сравнение экскреции альбумина с мочой у трансплантированных больных с СД 1(МЕ [25;75])**

Параметры	Группа 1 (ТП на ППИИ) n=21	Группа 2 (ТП на МИИ) n=20	Группа 3 (СТПЖиП) n=20
Альбуминурия, мг/л (исходно)	8[6;14]*	14[9,5;36]	8[3;26]
Соотношение А/Кр, мг/моль (исходно)	1,55[1,08;2,8]*	2,8[1,6;5,4]	2,6[0,6;5,9]
Альбуминурия, мг/л (6 месяцев)	9[6;10]*	15[8,5;40]	10[6;31]
Соотношение А/Кр, мг/ммоль (6 месяцев)	1,5[0,7;2,5]*	2,5[1,5;6,6]	2,7[0,75;5,5]
Альбуминурия, мг/л (12 месяцев)	10[8;12]	11[7;36]	13,5[6,8;24,5]
Соотношение А/Кр, мг/ммоль(12 месяцев)	1,65[1,2;2,5]* #	2,4[1,5;4,7]	2,6[2;5,8]
Дельта Альбуминурия, мг/л	0[-2,5;3]	0[-3;1,5]	0[-4,5;3,5]
Дельта Соотношение А/Кр, мг/ммоль	0,1[0;0,2]	0[-0,3;0,2]	0[-0,5;0,94]

\* p<0,016 при сравнении группы 1 с группой 2

# p<0,016 при сравнении группы 1 или 2 с группой 3

Поправка Бонферони (p<0,016 при сравнении 3-х групп)

Как дуоденоцистоанастомоз так и дуоденоэнтероанастомоз связаны с развитием осложнений. Основными недостатками отведения секрета ПЖ в мочевой пузырь являются длительные персистирующие урологические осложнения, в то время как при отведении секрета в кишечник возможно развитие внутрибрюшной инфекции [181]. При обследовании у 9 (45%) пациентов в нашем исследовании было отмечено наличие рецидивирующей инфекции мочевых путей, которая требовала систематического курсового приема антибактериальной терапии. У 2 (10%) пациентов с наличием дуоденоцистоанастомоза начиная с послеоперационного периода персистировал геморрагический цистит с частыми обострениями, требующий постоянной курсовой гемостатической терапии. Полученные результаты согласуются с данными исследования Medina Polo J., в котором была проведена оценка частоты урологических осложнений у 107 пациентов после проведенной СТПЖиП. Наиболее частым урологическим осложнением у данной группы пациентов, как и в нашем исследовании, была ИМП, которая составила 68%: 42 человека с дренажем в мочевой пузырь и 25 с кишечным анастомозом ( $p < 0,011$ ). Гематурия встречалась у 13 пациентов (12,5%) с мочевым дренажем ( $p < 0,0002$ ) [190]. Хотя применение антибиотиков для профилактики возникновения ИМП снизили заболеваемость, однако прием больших доз иммуносупрессивной терапии в течение ближайшего послеоперационного периода, направленной на снижение отторжения трансплантата, все же предрасполагает к росту бактериальной инфекции [250].

### ***НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС***

При обследовании уровень общего белка 71 г/л [67,5;75] и альбумина 42 г/л [39;43] в сыворотке крови был достаточным. Практически нет исследований, посвященных оценке массы тела у больных после СТПЖиП. При включении в исследование у 6 пациентов в этой группе был отмечен дефицит массы тела, что, вероятно, было обусловлено целенаправленным соблюдением диеты в виде резкого ограничения потребления углеводсодержащих продуктов, жиров, белков.

У 11 человек наблюдались выраженные симптомы диспепсии, которые можно рассматривать как проявления осложнения СД: гастроинтестинальная форма автономной нейропатии и последствия оперативного вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта. У 2-х пациентов имело место неконтролируемая диарея на протяжении нескольких месяцев. После консультации гастроэнтеролога и назначенной им диеты, данные симптомы нивелировались, однако возникали вновь при ее нарушении.

При сравнении динамики веса внутри группы через 12 месяцев наблюдения, нами был выявлен достоверный прирост массы ( $p < 0,0005$ ) (нормализация ИМТ у пациентов с дефицитом массы тела у 2(10%) пациентов и прибавка в весе в среднем группе составила 1 [0;2,25] кг). При сравнении исследуемых групп достоверной разницы в ИМТ не отмечено (таблица 12) в отличие от данных Reine Т.М. о более низком показателе у пациентов с СТПЖиП по сравнению с ТП [297]. Возможно, данное различие обусловлено малой выборкой пациентов и маленьким сроком наблюдения в проводимом исследовании.

**Таблица 12. Распределение пациентов в зависимости от ИМТ в группах на ППИИ, МИИ, СТПЖиП в начале и через 12 месяцев по окончании исследования**

ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	ППИИ		МИИ		СТПЖиП	
	До	После	До	После	До	После
<18,5,n(%)	3 (14,2%)	-	-	-	6(30%)	2(10%)
18,5-24,99, n(%)	10(47,6%)	14(66,6%)	14(70%)	12(60%)	12(60%)	17(85%)
25-30,n(%)	6(28,5%)	5(23,8%)	4(20%)	6(30%)	2(10%)	1(5%)
30-35,n(%)	1(4,7%)	1(4,7%)	2(10%)	2(10%)	-	-
35-40,n(%)	1(4,7%)	1(4,7%)	-	-	-	-

С пациентами проводилось индивидуальное обучение по расширению пищевого рациона, беседы, включающие вопросы необходимости полноценного восполнения всех компонентов питательных (белки, жиры, углеводы),

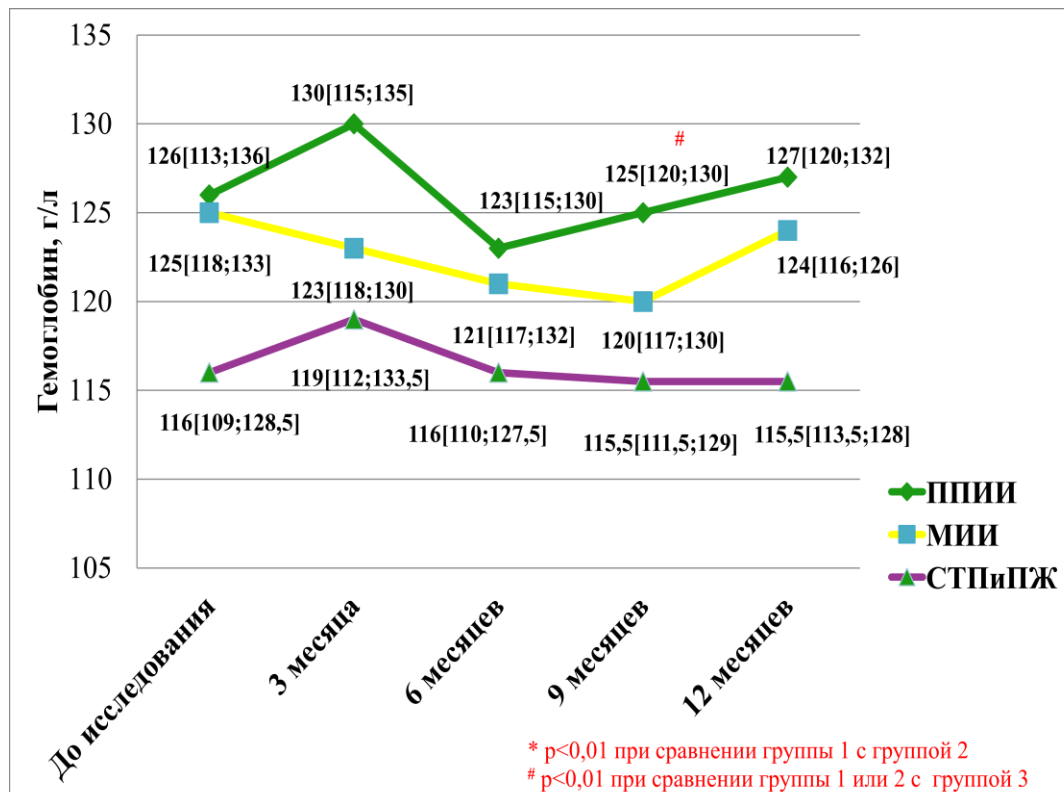


минеральных веществ, и витаминов. Особое внимание было уделено вопросам достижения нормальной массы тела. Для данных пациентов необходима разработка специальной диетической программы, работа с диетологом в индивидуальном режиме.

### ***АНЕМИЯ***

Анемия легкой степени тяжести была зарегистрирована в 55% случаев при включении пациентов в исследование. В последующие месяцы наблюдения уровень гемоглобина значимо не различался от первоначальной точки исследования и составил в среднем 116 г/л[109;128,5]. Генез выявленной анемии имел, с большой долей вероятности, смешанный характер (нефрогенный, алиментарный, наличие гастроинтестинальной формы АДН, эрозивного поражения слизистой желудка на фоне приема ГКС, доброкачественного образования, а также дефицит железа (насыщение трансферрина железом 14,02% [5,6;24]). Известно, что свою роль в развитии и поддержании посттрансплантационной анемии могут привносить иммуносупрессивные препараты, такие как, азатиоприн, микофенолат мофетил, сиролимус, а также возраст донора и реципиента [277]. На фоне проведенной терапии, направленной на коррекцию основной причины анемии, впоследствии была инициирована парентеральная антианемическая терапия препаратами рчЭПО (Рекормон) по схеме 4-м пациентам. К терапии добавлена парентеральная, а затем пероральная ферротерапия под контролем лабораторных показателей. Однако следует отметить отсутствие различий в динамике показателей гемоглобина в течение всего периода наблюдения в связи с нерегулярным применением рекомендованной антианемической терапии.

При сравнении групп пациентов СТПЖиП с изолированной ТП значимая статистическая разница была определена между пациентами на ППИИ и СТПЖиП на 9 месяце обследования ( $p<0,02$ ), а насыщение трансферрина железом было ниже в группе СТПЖиП, чем у пациентов с ТП на ППИИ и МИИ( $p<0,003$  и  $p<0,002$ ) (рисунок 17).



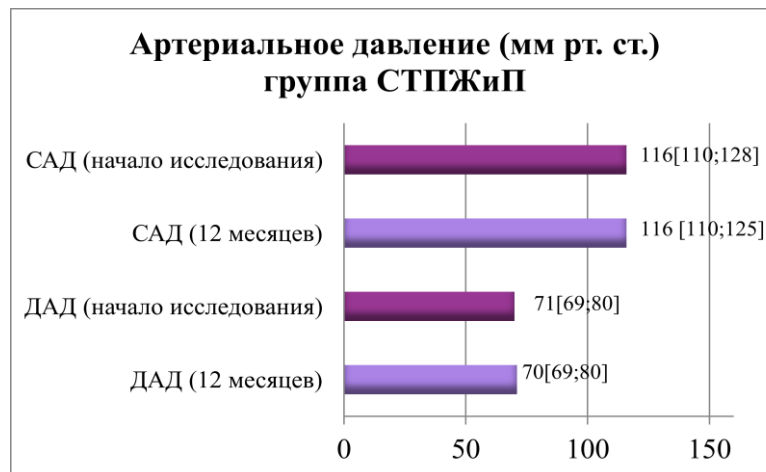
**Рисунок 17. Динамика уровня гемоглобина сыворотки крови у трансплантированных пациентов (МЕ [25;75]).**

### **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

Несмотря на восстановление почечной функции, гипертония остается серьезной проблемой для пациентов с диабетом после успешно-проведенной ТП и достигает 60 - 80% [85].

У 75% пациентов группы СТПЖиП непосредственно после оперативного вмешательства отмечена нормализация АД в пределах целевых значений (по данным СМАД): САД 116 мм рт.ст. [110; 127,5], ДАД 70 мм рт.ст. [69;80] без приема антигипертензивной терапии (рисунок 18). При сравнении данных результатов с группой ТП была достигнута значимая разница в количестве больных, достигших нормотензии после оперативного вмешательства ( $p<0,08$  при ППИИ и  $p<0,01$  при МИИ, соответственно). Учитывая нецелевые показатели АД у остальных пациентов, была подобрана антигипертензивная терапия, на фоне которой были достигнуты индивидуальные целевые показатели для данной категории больных. Наши результаты аналогичны данным, полученным в

исследовании Elliott MD. по оценке динамики АД до трансплантации, через 1,3,6,9,12 и 18 месяцев у 108 пациентов СТПЖиП и 28 ТП с СД1 [85]. Успешно-проведенная СТПЖиП дает заметное улучшение в течение гипертонии, которое проявляется в снижении АД и уменьшении потребности в гипотензивных препаратах. Нормализация АД наблюдается уже через несколько месяцев после трансплантации и сохраняется в отдаленные сроки наблюдения.



**Рисунок 18. Динамика уровня АД у трансплантированных пациентов после СТПЖиП (МЕ [25;75]).**

## МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Недавние исследования продемонстрировали, что дефицит витамина D регистрируется в большинстве случаев в первые месяцы у пациентов после операции [214], и является предиктором снижения почечной функции у пациентов с ТП.

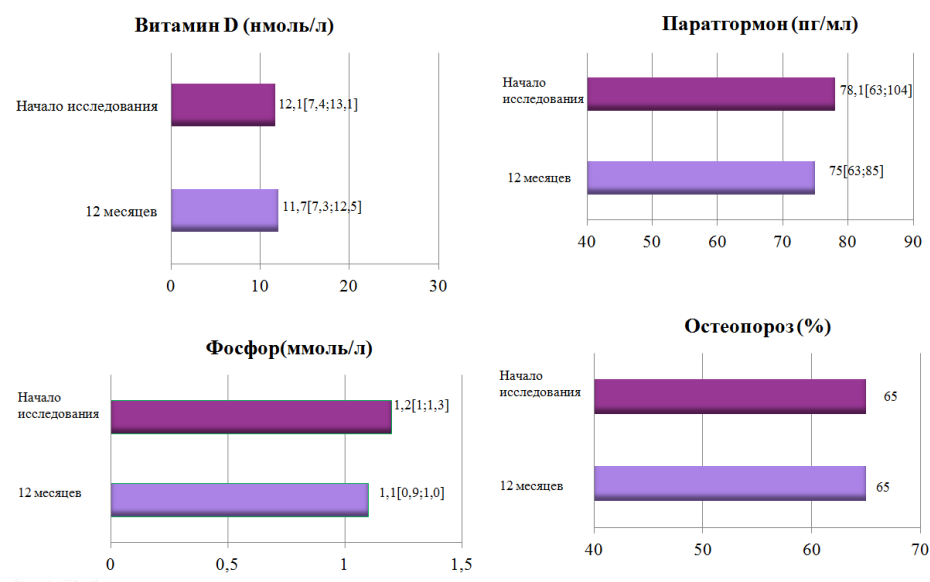
В нашем исследовании уровень витамина D составил 11,7 нмоль/л [7,3;12,5]. На фоне нормализации почечной функции уровень ПТГ составил в среднем 78 пг/мл [62,3;98], а уровни фосфора и кальция были в пределах референсных значений и составляли 1,2 ммоль/л[1;1,3] и 2,3 ммоль/л[2,3;2,4], соответственно.

Несмотря на успехи в выживаемости пациентов и трансплантатов, потеря МПК и, как следствие этого возникновение переломов, являются одними из наиболее распространенных осложнений [59]. В ходе нашего обследования у 65%

(13) пациентов зарегистрирован остеопороз, в 35% случаев остеопения (средние показатели: в проксимальном отделе бедренной кости  $-2,0[-2,8;-1,2]$ , лучевой кости  $-2,3[-3,0;-1,4]$ , в области поясничного отдела позвоночника  $1,2[-1,8;-0,7]$  SD по Z-критерию. При исследовании МПК через год у пациентов, включенных в исследование, отрицательной динамики получено не было. В эти же сроки не зафиксирован ни один перелом у пациентов с остеопорозом (рисунок 19). Эти данные не вполне согласуются с проспективным исследованием Smets Y. по оценке МПК и риску переломов у пациентов с СТПЖиП, показавшем наличие остеопороза у 37% пациентов до трансплантации, прогрессирование в раннем послеоперационном периоде (6 месяцев), высокий риск переломов в течение 1-го года после СТПЖиП [256]. По данным литературы у 6-45% трансплантированных пациентов риск развития переломов возрастает до 40-50% после ТП, а у пациентов с СД, перенесших СТПЖиП до 5-10% ежегодно [294].

В связи со снижением МПК пациентам обследуемой группы была назначена антиостеопоротическая терапия в виде комбинации нативного витамина D и бисфосфоната по схеме, под контролем лабораторно-инструментальных показателей. Однако следует отметить, что терапию бисфосфонатами пациенты в амбулаторных условиях применяли нерегулярно.

Воздействие высоких доз ГКС и ингибиторов кальциневрина связаны с выраженным снижением МПК непосредственно после трансплантации и высокой распространенностью переломов. Эффективное терапевтическое лечение уже существующих МКН необходимо проводить заблаговременно до пересадки, также как и профилактику потери МПК особенно в первые 6 месяцев после оперативного лечения [157].

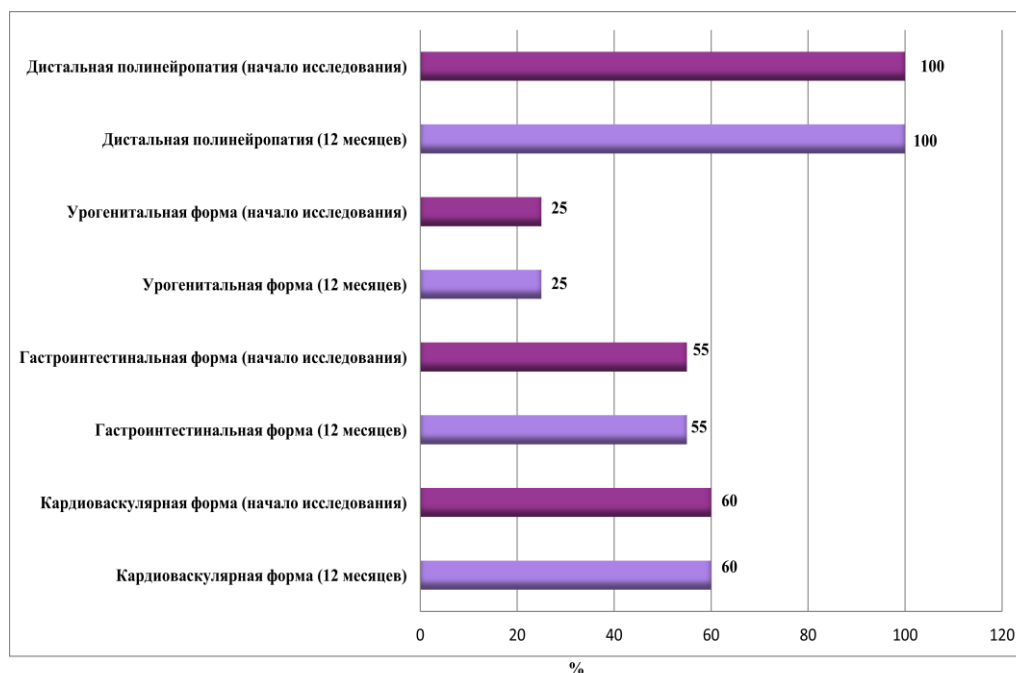


**Рисунок 19. Показатели минерально-костного обмена у трансплантированных пациентов после СТПЖиП (МЕ [25;75], %).**

### ***ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ***

По результатам обследования у пациентов выявлялись различные формы АДН. Признаки кардиоваскулярной формы (положительная ортостатическая проба, выраженная тахикардия  $>100$  в мин) регистрировались у 60% пациентов и разницы между пациентами с ТП выявлено не было. Признаки гастроинтестинальной формы (ощущение переполнения желудка, тошнота, боли в животе, запоры, диарея) зафиксированы у 55%, а урогенитальной формы (проявление эректильной дисфункции, отсутствие позывов к мочеиспусканию) в 25%, что значимо не различались между группами трансплантированных пациентов. Дистальная нейропатия была зарегистрирована у всех пациентов в трех группах и составила 100%. (рисунок 20). Некоторые проспективные исследования показывают положительную динамику в улучшении проводимости импульсов по нервным волокнам через 1 и 2 года после СТПЖиП [56, 184], работы автономной нервной системы через 5 лет [55]. Выраженность неврологических расстройств уменьшается в течение 10 лет после трансплантации ПЖ (вне зависимости от вида операции – трансплантация ПЖ или СТПЖиП), доказывая, что не только уремия играет одну из основных ролей,

но и нормализация углеводного обмена [204]. В ходе длительного дальнейшего наблюдения возможно ожидать регресса всех форм нейропатии при условии контроля всех факторов, заинтересованных в поражении нервной системы.

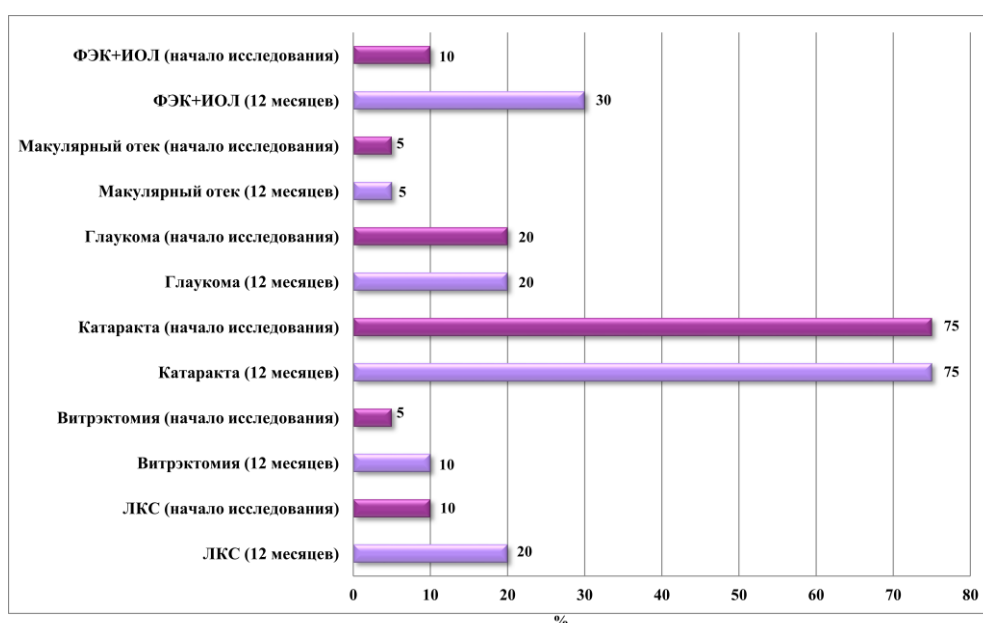


**Рисунок 20. Частота различных форм нейропатии у трансплантированных пациентов после СТПЖиП (%).**

### ***СОСТОЯНИЕ ОРГАНА ЗРЕНИЯ***

У всех пациентов при включении в исследование была диагностирована ПДР с неоднократным проведением в анамнезе ЛКС сетчатки, ФЭК+ИОЛ, витрэктомии. Критерии прогрессирования ДР соответствовали группе ТП: необходимость в проведении дополнительных сеансов ЛКС или витрэктомии, выраженное снижение зрения больше, чем на три строки за последний год в период наблюдения. Состояние глазного дна оценивалось по шкале ETDRS и составила OD 64[61;71], OS 65[61;71], что соответствует высокому риску прогрессирования ПДР. 4-м больным проведены дополнительные сеансы ЛКС после СТПЖиП. При обследовании пациентов диагностировано наличие глаукомы в 20% случаев, катаракты в 75%, потребовавшей проведения ФЭК+ИОЛ у 6 человек; вторичная катаракта (20%), по поводу которой 3-м больным проведена YAG-дисцизия; проведения витрэктомии в 10% по поводу

тракционной отслойки сетчатки. При сравнении группы СТПЖиП с пациентами после ТП по преобладанию разных форм патологии органа зрения, значимых различий найдено не было (рисунок 21). Наши результаты противоречат некоторым работам, в которых было показано стабильное течение ДР у 90% пациентов СТПЖиП, обеспечившей эугликемию в течение длительного времени [224, 285]. Другие исследования отметили стабилизацию ДР до 75% при успешно выполненной СТПЖиП [151, 286]. В литературе также есть ряд исследований, которые не выявили влияния метаболической нормализации гликемии на дальнейшее развитие ДР [70, 279].



**Рисунок 21. Частоты патологии органа зрения у трансплантированных пациентов после СТПЖиП (%).**

### ***СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ***

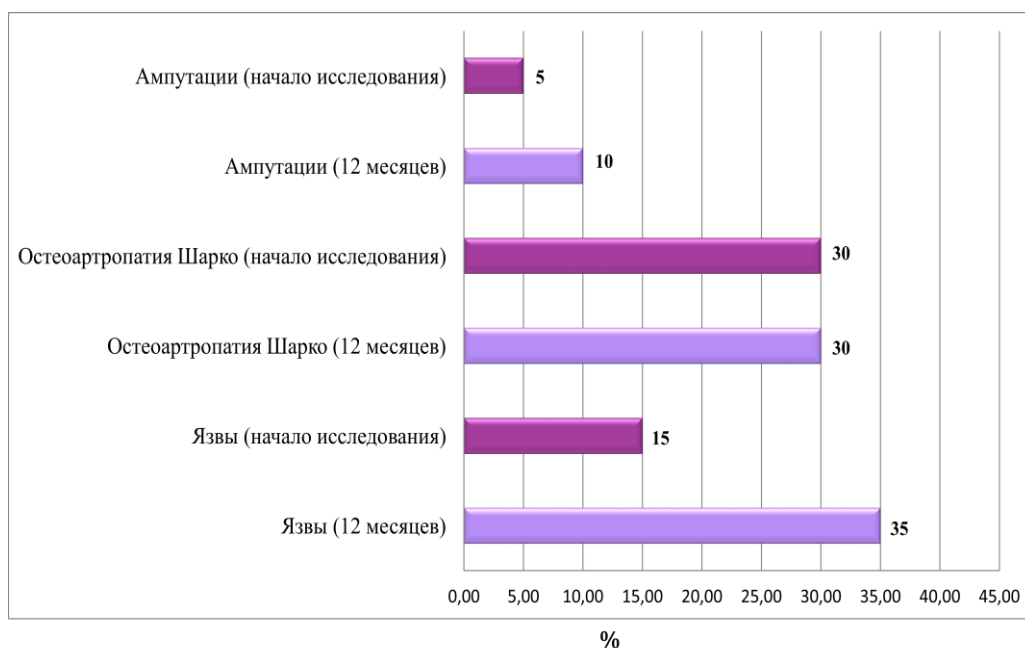
Высокая распространенность патологии СДС остается у пациентов с ХБП [205] в особенности на 4-5 ст [206], а также после ТП и СТПЖиП [77]. По полученным результатам обследования в группе СТПЖиП были выявлены в 35% длительно незаживающие язвенные дефекты. По данным литературы при изучении большой выборки пациентов, возможными факторами развития остеоартропатии Шарко (ОШ) являются длительность СД, декомпенсация углеводного обмена (высокий уровень HbA1c), ДН. По мнению некоторых

авторов преобладает гипотеза о роли иммуносупрессивной терапии в развитие ОШ, хотя данный вопрос остается дискуссионным [274]. У 30% (6) пациентов выявлена ОШ (острая стадия – 2 человека, обострение хронической стадии – 2 человека, хроническая стадия – 2 пациента) (рисунок 22). Это несколько выше, чем в работе Matricali G.A. и соавт. где этот показатель составил 12% [186]. Одна из последних публикаций, посвященных этой тематике, показала значимое снижение выживаемости реципиента и трансплантата у лиц с ОШ после СТПиПЖ [292].

Все пациенты с проявлениями СДС были проконсультированы в условиях ФГБУ ЭНЦ специалистами отделения «Диабетическая стопа». Пациентам с язвенными дефектами было оказано соответствующее лечение и наблюдение. Пациентам с ОШ наложены индивидуальные разгрузочные повязки Total Contact Cast на нижние конечности, была осуществлена разгрузка нижних конечностей с помощью кресла-каталки.

По данным литературы частота ампутаций нижних конечностей после успешно проведенной СТПЖиП зафиксирована в 10-23% случаев [200]. В работе Woestec G. с участием 200 пациентов частота малых и больших ампутаций после СТПЖиП составила 9,5%. В цитируемом исследовании предикторами риска ампутаций являлись длительность диализа и наличие ампутаций в анамнезе у больных СД даже после успешно-проведенной операции [281]. В нашем исследовании частота малых ампутаций составила 5% (одному пациенту проведена 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). У 2-х пациентов по поводу развившейся флегмоны подошвенной поверхности правой стопы была проведена хирургическая обработка гнойного очага и пластика местными тканями.





**Рисунок 22. Частота синдрома диабетической стопы у трансплантированных пациентов после СТПЖиП (%).**

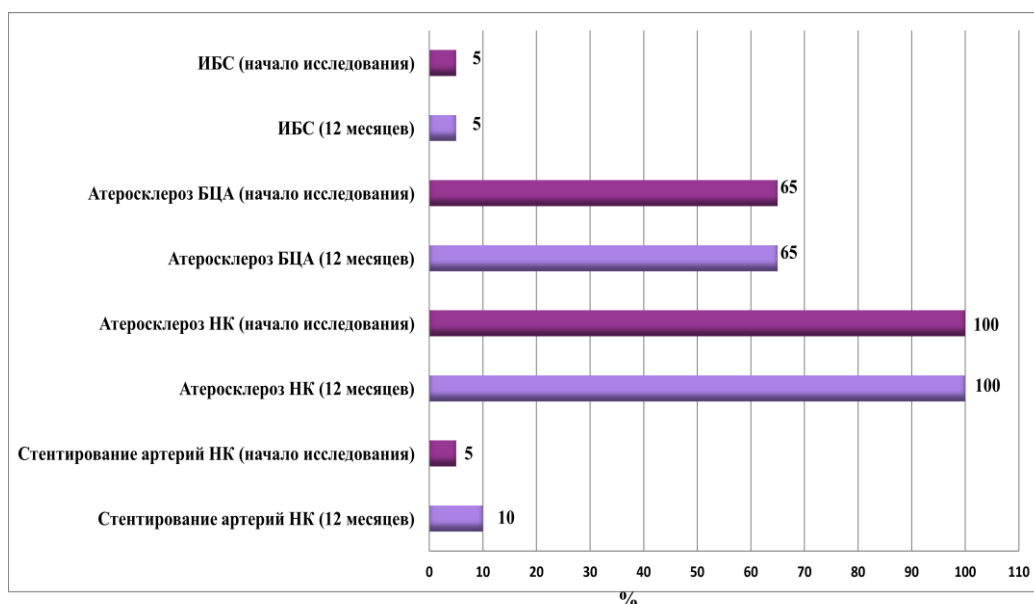
### ***ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МАКРОАНГИОПАТИЯ***

По данным зарубежной литературы лидирующей причиной высокой смертности у пациентов после СТПЖиП как и при ТП остается сосудистая патология [213]. Длительность наблюдения в некоторых исследованиях по оценке частоты макрососудистых событий составляет от 3 до 5-10 лет, в ходе которых было выявлено, что разница в прогрессировании макроангиопатий в течение первых 5 лет после операции значимо не различается между группами СТПЖиП и ТП, однако через 10 лет наблюдения прогрессирование макрососудистых заболеваний снижается в группе с функционирующим трансплантатом ПЖ и почки [50]. В анамнезе у одного пациента, включенного в обследование, была зарегистрирована транзиторная ишемическая атака. При обследовании одного пациента после СТПЖиП был диагностирован безболевого 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). В ходе наблюдения за пациентами этой группы в течение 1 года макрососудистых событий, таких как, инфаркт миокарда, внезапная смерть, инсульт,

зарегистрировано не было.

Коронарный кальций, рассчитанный методом Agatson, в отличие от пациентов группы 1 и 2, не коррелировал с возрастом, длительностью СД и ДН, что, вероятно, было обусловлено низким уровнем и высоким разбросом значений, молодым возрастом, отсутствием тяжелой макрососудистой патологии. Однако стоит отметить, что он тесно коррелировал с уровнем фосфора и ( $r = 0,56, p < 0,05$ ) кальция ( $r = 0,62, p < 0,05$ ) и фосфорно-кальциевым соотношением ( $r = 0,59, p < 0,05$ ), стенозом периферических артерий ( $r = 0,59, p < 0,05$ ), что подтверждает гипотезу о влиянии гиперфосфатемии на кальцификацию как коронарных, так и периферических сосудов [272].

Состояние периферического кровотока в дотрансплантационный период у 90% пациентов, включенных в исследование, не определялось, что затрудняет оценку влияния успешной трансплантации ПЖ на течение сосудистых осложнений. Согласно нашим результатам, у 85% (17 пациентов) выявлен нестенозирующий атеросклероз, у 65% – медиакальциноз, у 15% – стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей со стенозом обеих передних большеберцовых артерий 70%, окклюзией задних большеберцовых артерий с обеих сторон, окклюзией обеих малоберцовых артерий. У двух пациентов в посттрансплантационном периоде выполнена баллонная ангиопластика и эндопротезирование магистральных артерий нижних конечностей. У 65% пациентов отмечено наличие НА поражения брахиоцефальных артерий (максимум до 30-40% в области внутренней сонной артерии) (рисунок 23). Наши данные согласуются с данными исследования Morrissey P.E. и соавт., в котором показано, что функционирование ПЖ, а также улучшение почечной функции не в полной мере способны блокировать прогрессирование заболевания периферических и коронарных сосудов у пациентов с ДН [199].



**Рисунок 23. Частота макроангиопатии у трансплантированных пациентов после СТПЖиП (%).**

Таким образом, в ходе обследования в сроки от 6 до 48 мес (18[12;27]) у пациентов с СД1 после успешно проведенной СТПЖиП выживаемость трансплантата ПЖ определено в 95% и почки в 100% случаев. Эугликемия была подтверждена НМГ в течение суток, нормализацией уровня HbA1c, секрецией 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.

### ***3.4. Оценка ранних маркеров дисфункции почечного трансплантата у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после трансплантации почки и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы***

Представления о природе поздней дисфункции трансплантированной почки менялись со временем. В 90-е годы был принят термин «хроническая трансплантационная нефропатия» для обобщающего определения хронического необратимого поражения трансплантированной почки под влиянием иммунных (аллоантигензависимых) и неиммунных (аллоантигеннезависимых) факторов, приводящих к прогрессированию фиброза, тубулярной атрофии, снижению почечной функции и потери трансплантата в 80% случаев [244]. Однако, в дальнейшем этот термин перестали применять для описания патологии почечного трансплантата ввиду его неспецифичности и неспособности уточнить природу поражения трансплантированной почки. В большинстве случаев эти изменения лишь частично обратимы, несмотря на проводимое лечение. Мониторинг изменения уровня креатинина сыворотки крови на данный момент является основным методом для выявления пациентов с риском развития ХДТ, но эти изменения возникают лишь на поздних стадиях поражения [65]. Важнейшей стратегией улучшения прогноза пациентов с ТП является предупреждение развития отторжения и выявление его на ранней стадии. Серьезной проблемой остается идентификация биомаркеров почечной дисфункции в ранний период после трансплантации, которые могут являться предикторами поражения органа у реципиентов с ТП.

В нашем исследовании были проанализированы маркеры гломерулярного и тубулярного повреждения, продукты обмена внеклеточного матрикса, факторы роста и иммуновоспалительные факторы.

Подробные данные по маркерам дисфункции почечного трансплантата представлены в таблице 13.

**Таблица 13. Сравнение маркеров дисфункции почечного трансплантата у больных с СД 1 после трансплантации (МЕ [25;75]).**

Параметры	Группа 1 (ТП на ППИИ) n=21	Группа 2 (ТП на МИИ) n=20	Группа 3 (СТПЖиП) n=20	Группа 4 контрольная (СД1без ДН) n=15
TGF b1 (кровь, пг/мл)	32999[24514;39175]	24473[21752;33330]	25139[11367;28629]	26986[17347;42664]
VEGF A (кровь, пг/мл)	471,9[296;530] <sup>#</sup>	407,6[301;522] <sup>#</sup>	226,6[177,8;367]	467,4[288,3;474,8]
CYS, (кровь, нг/мл)	1047[985;1295] <sup>*∞</sup>	1252,9[1151;1540] <sup>#∞</sup>	1113,32[986;1257] <sup>§</sup>	728,8[592,9;765,3]
Остеопонтин (кровь, нг/мл)	3,51[2,7;4,9] <sup>#∞</sup>	4,28[2,8;8,2] <sup>∞</sup>	4,71[3,6;12,7] <sup>§</sup>	2,86[2,2;3,1]
ММР-9 (моча, нг/мл)	1,15[1,1;1,7]	1,30[1,2;1,9] <sup>#</sup>	1,10[0,9;1,3]	1,22[1,0;1,3]
IP-10 (моча, нг/мл)	17,8[17,3;18,3]	17,83[17,32;18,36]	18,36[17,83;18,90]	18,36[17,83;18,90]
CYS C (моча, нг/мл)	10407[5812;16306]	15574[7518;28397]	13329[7006;24624]	14701[3643;26666]
Пододин (моча, нг/мл)	0,41[0,18;0,51] <sup>#</sup>	0,49[0,26;0,69]	0,56[0,38;0,79] <sup>§</sup>	0,36[0,1;0,51]
Нефрин (моча, нг/мл)	0,0[0,0;0,1]	0,0[0,0;0,1]	0,0[0,0;0,07]	0,07[0,0;0,1]
KIM-1 (моча, пг/мл)	211,8[83,3;368,4]	314,9[152,1;508,6]	338,7[191,3;594,0]	359,2[204,4;494,5]
NGAL (моча, нг/мл)	2,4[1,7;6,7] <sup>*</sup>	7,8[2,8;14,5] <sup>∞</sup>	2,9[1,8;12,0] <sup>§</sup>	2,3[1,7;7,3]

\* p<0,0125 при сравнении группы 1 с группой 2

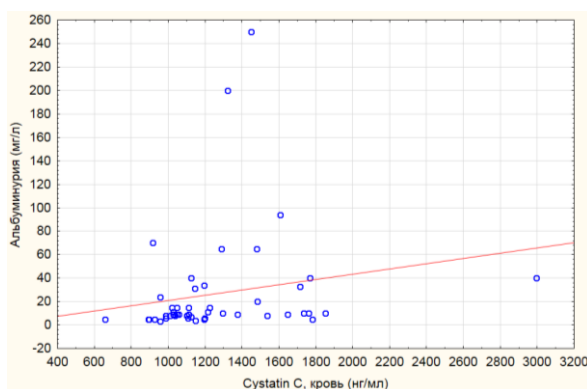
<sup>#</sup> p<0,0125 при сравнении группы 1 или 2 с группой 3

<sup>∞</sup> p<0,0125 при сравнении группы 1 или 2 с группой 4

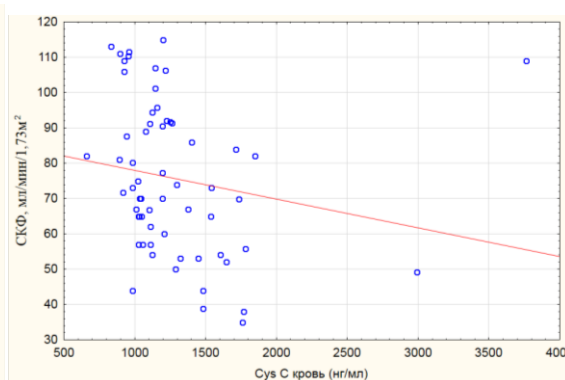
<sup>§</sup> p<0,0125 при сравнении группы 3 с группой 4

Поправка Бонферони (p<0,0125 при сравнении 4-х групп)

Cys C, определяемый в сыворотке крови, был значимо выше во всех трех группах пациентов после трансплантации по сравнению с группой контроля (лица с длительным течением СД1 без ДН), что свидетельствует о проблемах почечной функции даже в группе успешно проведенной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Такая ситуация предполагает настороженность в условиях активности метаболической памяти. Самым высоким этот показатель оказался в группе пациентов на МИИ. Совершенно закономерно нами была определена положительная корреляционная связь с креатинином крови ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ) наличием альбуминурии ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 24), соотношением альбумин/креатинин ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ) и отрицательная корреляционная связь со СКФ ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 25), что согласуется с данными литературы [263].



**Рисунок 24. Взаимосвязь Cys C крови и альбуминурии.**

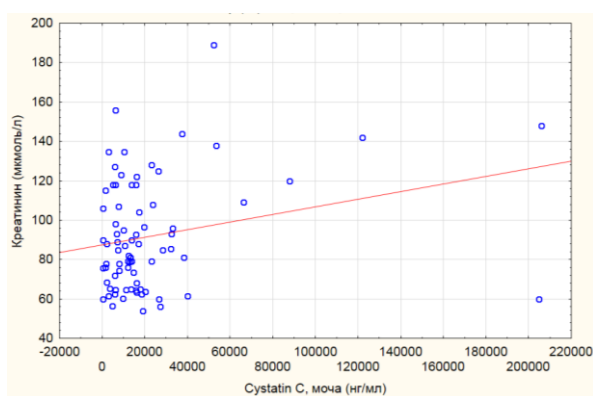


**Рисунок 25. Взаимосвязь Cys C крови и СКФ.**

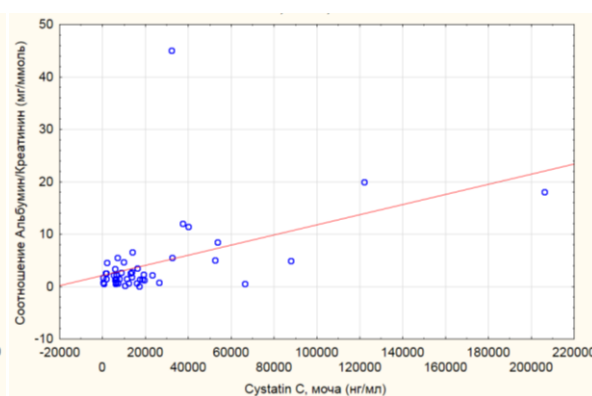
Следует отметить, что Cys C является наиболее чутким маркером, отражающим ранние изменения почечной функции. Примечательна определенная в настоящем исследовании прямая корреляционная связь между уровнем Cys C в сыворотке крови и наличием отторжения аллотрансплантата в анамнезе у пациентов после трансплантации ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ). Считается, что эпизоды острого отторжения в первые 6 месяцев после трансплантации, повышают риск потери трансплантата в отдаленный период до 50% [8]. В недавнем исследовании, проведенном Столяревич Е.С. и соавт. [17], было проанализировано 1312 биопсий, выполненных в поздние сроки после ТП в связи с дисфункцией

последнего. Полученные результаты полностью совпадали с данными DeKAF-исследования [188] подтверждая определяющую роль отторжения в структуре поздней дисфункции и отдаленных потерь трансплантата.

При сравнении уровня маркера Cys C в моче в группе трансплантированных пациентов между собой и с группой контроля значимой статистической разницы достигнуто не было. Однако была определена позитивная связь с уровнем креатинина крови ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 26). и соотношением альбумин/креатинин ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ) в группе пациентов после трансплантации (рисунок 27), отрицательная с Cys C крови ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ).



**Рисунок 26. Взаимосвязь Cys C мочи с уровнем креатинина крови.**

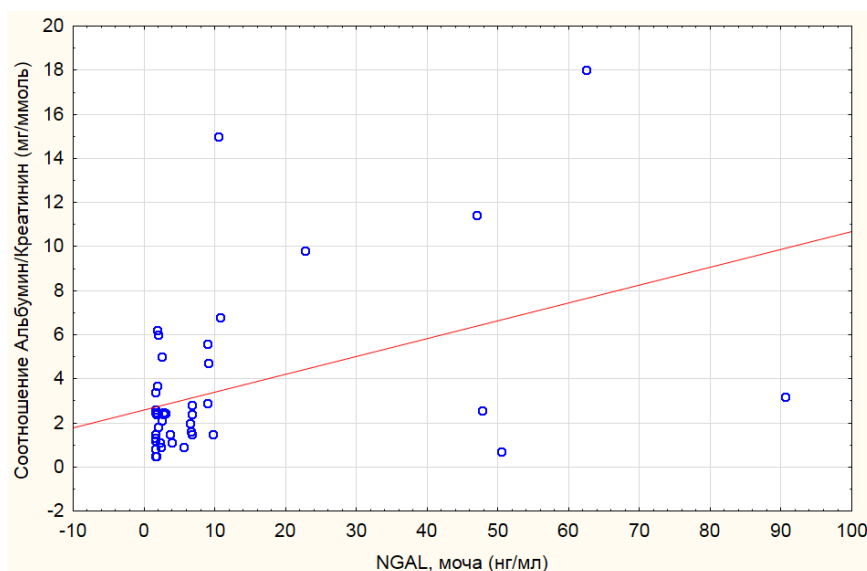


**Рисунок 27. Взаимосвязь Cys C мочи с соотношением Альбумин/Креатинин.**

Немаловажно, что данный маркер в нашем исследовании был ассоциирован с наличием мочевого инфекции у реципиентов трансплантата ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ). По данным некоторых исследований, было показано, что наличие пиелонефрита ассоциировано с интерстициальным поражением почечного аллотрансплантата [83] и, что данный процесс может активировать аутоиммунный ответ реципиента на донорский орган, и впоследствии способствовать острому или хроническому отторжению [172].

Другой очень чувствительный и ранний маркер почечного повреждения - NGAL, синтезируемый в проксимальных канальцах при стрессе, был также выше в моче у трансплантированных пациентов в сравнении с группой контроля. И

вновь этот показатель оказался наиболее высоким в группе МИИ. В исследованиях был показан рост экскреции NGAL с прогрессированием уровня альбуминурии [268]. Наши результаты согласуются с этими данными - экскреция NGAL возрастала параллельно с прогрессированием уровня альбуминурии ( $r = 0,35$   $p < 0,05$ ) и соотношения Альбумин/Креатинин ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ), (рисунок 28).



**Рисунок 28. Взаимосвязь NGAL с соотношением Альбумин/Креатинин.**

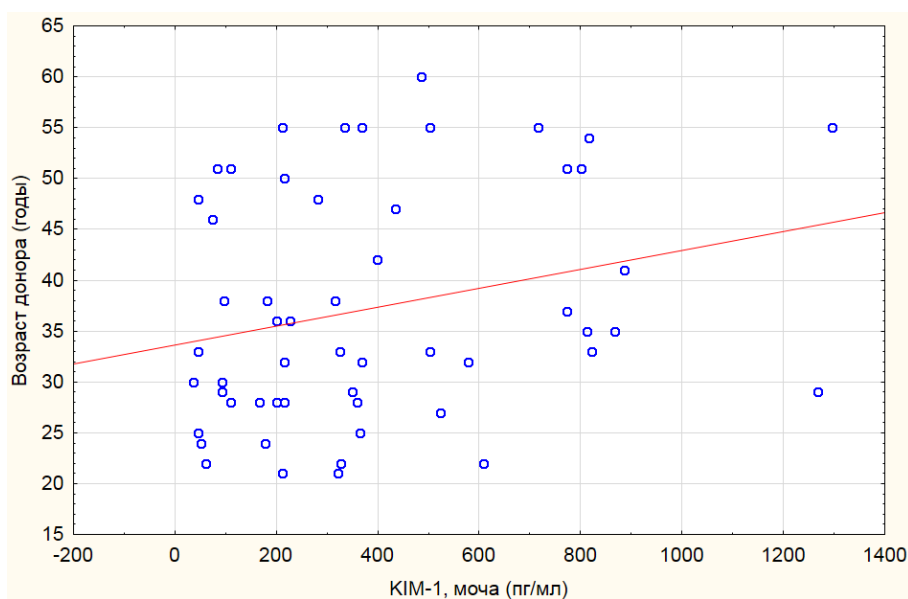
По данным некоторых исследований, NGAL является маркером системного воспаления [182]. Нами были получены результаты умеренной корреляционной зависимости, как и в случае с Cys C, маркера NGAL в группе пациентов после трансплантации с наличием пиелонефрита трансплантата ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ). Одной из возможных причин в развитии пиелонефрита у данных пациентов могла быть урогенитальная форма автономной нейропатии, которая была ассоциирована с NGAL ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ).

В ходе исследования определена взаимосвязь изучаемого маркера с Cys C в крови и мочи ( $r = 0,28$ ;  $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ), свидетельствующая о сопряженности факторов стресса почечных микроструктур у посттрансплантационных пациентов.

Timmeren M. и соавт. показали, что KIM-1 – трансмембранный гликопротеин, определяемый в значимых количествах в моче при повреждении эпителиальных клеток почек - является независимым предиктором потери аллотрансплантата в будущем. Повышенный уровень данного маркера напрямую



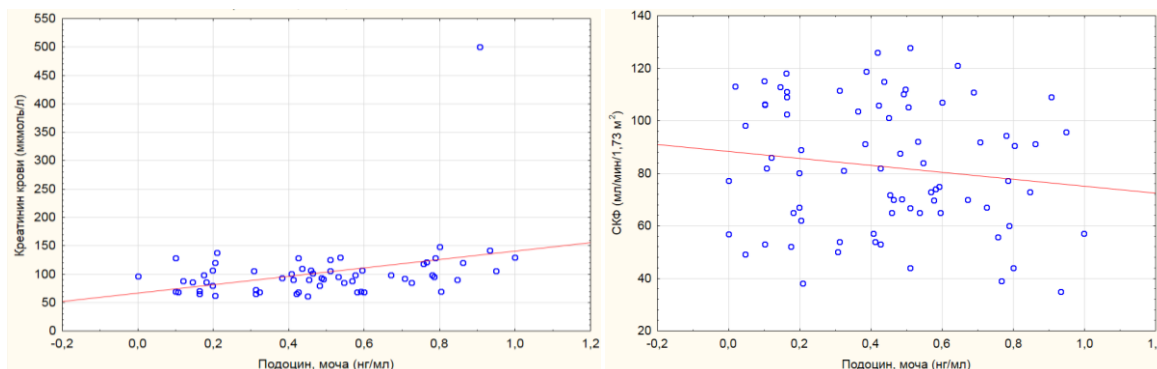
ассоциирован с протеинурией, возрастом донора и низким показателем клиренса креатинина [276]. Известно, что возраст донора достоверно коррелирует с высокой частотой формирования ХДТ [7]. В нашем исследовании мы обнаружили, что в группе трансплантированных пациентов высокий уровень КИМ-1 был ассоциирован с более старшим возрастом донора ( $r = 0,30$   $p < 0,05$ ) (рисунок 29), определяющим сниженную массу действующих нефронов, способным вызвать недостаточность трансплантата [7]. Кроме того, исследуемый показатель отрицательно коррелировал с дельтой СКФ ( $r = -0,27$   $p < 0,05$ ).



**Рисунок 29. Взаимосвязь КИМ-1 с возрастом донора.**

Развитие подоцитурii рассматривается в качестве маркера повреждения почечного фильтра. При сравнении средних концентраций подоцина, значение в группе контроля было наименьшим, что соответствовало референсным показателям для данной категории больных без ДН. В свою очередь, следует обратить внимание на повышенный уровень почечного маркера в группе СТПЖиП по сравнению с группой ТП на ППИИ ( $p < 0,0125$ ). Возможна связь такого повышения с более частым осложнением иммуносупрессивной терапии в группе СТПЖиП ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,05$ ), нежели в группе с изолированной ТП ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ). Уровень подоцина напрямую был ассоциирован со значением креатинина крови ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 30) и обратно пропорционален СКФ

( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 31). Аналогичные данные были получены в исследовании Pirpin J. и соавт. [232].

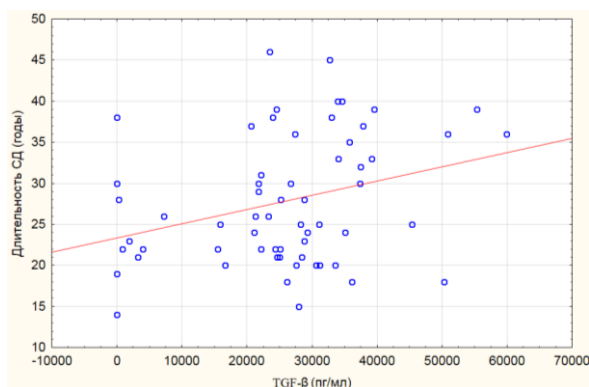


**Рисунок 30. Взаимосвязь подоцина с уровнем креатинина крови.**

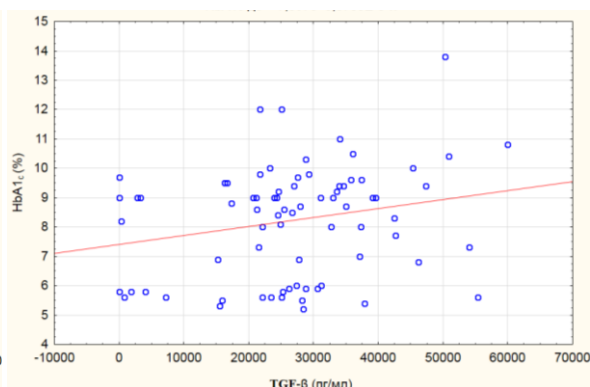
**Рисунок 31. Взаимосвязь подоцина с СКФ.**

Подобных результатов, как при подоцитурии, по значению экскреции нефрина (основного специфического белка подоцитов) нами получено не было. Однако данный показатель напрямую коррелировал с NGAL ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ) и MMP-9 ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ).

Развитие фиброза при диабетической нефропатии связано с повышенным уровнем профиброгенного фактора роста TGF- $\beta$  [90]. Средние концентрации TGF- $\beta$  в нашем исследовании не отличались между группами. Наши данные продемонстрировали положительную корреляционную связь с длительностью СД ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 32) у всех групп трансплантированных пациентов и слабую корреляцию с уровнем HbA1c через 6 месяцев после начала исследования ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 33) в 1-й и 2 группах пациентов. Однако следует отметить, что при оценке дельты креатинина и СКФ у трансплантированных пациентов, TGF- $\beta$  положительно прокоррелировал со снижением СКФ ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ).



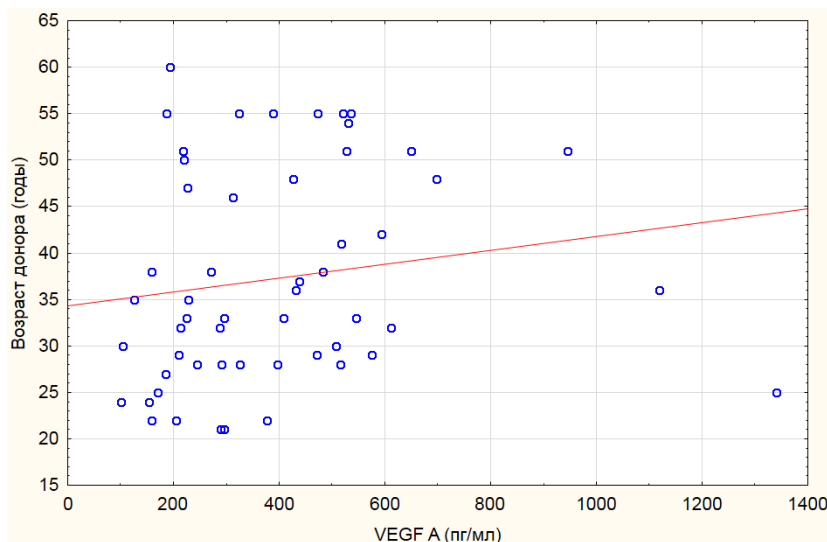
**Рисунок 32. Взаимосвязь TGF-β с длительностью СД.**



**Рисунок 33. Взаимосвязь TGF-β с HbA1c.**

Пациенты, включенные в исследование продемонстрировали корреляционную связь TGF-β1 с VEGF A ( $r=0,58$ ,  $p<0,05$ ).

Значения фактора роста VEGF A, связанной с эндотелиальной дисфункцией и почечной фильтрацией, были значительно выше в группе ТП как в 1-й, так и во 2-й группах ( $p<0,0125$ ) по сравнению с СТПЖиП. При оценке данного фактора роста была получена умеренная положительная ассоциация с возрастом донора ( $r = 0,29$ ,  $p<0,05$ ) (рисунок 34), а также соотношением альбумин/креатинин ( $r = 0,36$ ,  $p<0,05$ ).



**Рисунок 34. Взаимосвязь VEGF A с возрастом донора.**

Нами была отмечена прямая корреляционная связь между уровнем VEGF и HbA<sub>1c</sub> (через 6 месяцев после наблюдения) ( $r = 0,42$ ,  $p<0,05$ ) в 1-й группе

пациентов. Ранние исследования уже подчеркивали взаимосвязь между уровнем HbA<sub>1c</sub> и VEGF [167, 168].

Большинство наблюдений подтверждают способность матриксных металлопротеиназ влиять на развитие сосудистых осложнений и почечных повреждений при СД [268]. По данным зарубежной литературы, в экспериментальных исследованиях у мышей с индуцированным СД увеличение содержания в моче активной изоформы MMP-9 и комплекса MMP-9 с NGAL коррелировали с развитием альбуминурии [188]. В нашем исследовании концентрация MMP-9 в моче была выше в группе пациентов с ТП на МИИ ( $p < 0,0125$ ). Однако ассоциации между MMP-9 и наличием альбуминурии у наших пациентов зарегистрировано не было. Умеренная корреляция прослеживалась в группе трансплантированных пациентов между уровнем MMP-9 и длительностью проведенного диализа в анамнезе ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ), а также наличием АНК ( $r = 0,36$   $p < 0,05$ ), в развитии и прогрессировании которого MMP играет важную роль [215].

Тесная корреляция MMP-9 с другими маркерами прослеживалась при обследовании трансплантированных пациентов: с NGAL ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ), Cys С крови ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), нефрином ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ). Такие связи могут отражать напряженный процесс патологических изменений в почечных структурах, приводящий к хронической дисфункции трансплантата.

У здоровых лиц уровень IL-18 в моче практически не определяется, и повышается лишь при повреждении почечной ткани [215]. Следы маркера IL-18 определялись преимущественно в группе больных после СТПЖиП. Вероятно, данное обстоятельство было обусловлено наличием умеренной корреляции с преобладанием ЦМВ-инфекции в анамнезе у данной когорты больных ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежной литературы, что среди всех больных после трансплантации органов, реципиенты с ТП имеют наименьший риск развития ЦМВ-инфекции при отсутствии противовирусной профилактики, в то время как у реципиентов СТПЖиП риск развития данной инфекции существенно выше [117].

Недавно проведенные исследования показали, что уровень остеопонтина (OPN) повышается при ишемическом и реперфузионном повреждении почечной ткани [289], отторжении почечного аллотрансплантата, подтвержденного пункционной биопсией [39], острым повреждении почек [174], а также является сильным предиктором развития ДН, ССО и смертности у пациентов с СД1 [103].

Анализ OPN показал его значимое увеличение у пациентов, перенесших СТПЖиП в отличие от лиц с изолированной ТП на ППИИ и группой контроля. При этом значения маркера в группе СТПЖиП и на МИИ были сопоставимы. В группе трансплантированных пациентов определены положительные корреляции OPN с пиелонефритом ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), временем холодовой ишемией почечного аллотрансплантата ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ), что в свою очередь подтверждает факт повышения данного маркера при повреждении структуры почечной ткани [135]. Высокий уровень OPN в сыворотке слабо коррелировал с проявлениями синдрома диабетической стопы ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ) у трансплантированных пациентов, что согласуется с данными ранее проведенного исследования у пациентов с СД1 [103]. OPN является многофункциональным белком, участвующим в ряде физиологических и патологических состояний, и проявляющегося в высоких концентрациях при некоторых хронических воспалительных заболеваниях, таких как атеросклероз [247]. Нами продемонстрирована тесная взаимосвязь биомаркера с атеросклерозом нижних конечностей ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,05$ ), а также отрицательная корреляция с ЛПВП у пациентов после трансплантации ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ).

МКН, такие как гиперфосфатемия, дефицит витамина D, ВГПТ, внекостная кальцификация неизбежно развиваются у пациентов с ХБП. В нашем исследовании у пациентов после трансплантации была выявлена умеренная положительная корреляционная связь OPN с наличием ВГПТ ( $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ). По полученным данным в экспериментальных исследованиях, повышение продукции OPN приводит к внекостной кальцификации сосудов [282]. В свою очередь, Lorenzen J. в своем исследовании оценил влияние OPN на появление

микрокальцинатов почечного аллотрансплантата в связи с гиперпаратиреозом при прогрессировании хронической дисфункции трансплантата [175].

Таким образом, в ходе обследования пациентов было выявлено значимое повышение маркеров ренальной дисфункции в группе трансплантированных пациентов по сравнению с группой контроля, отражающее персистирующий процесс повреждения микроструктур почек, несмотря на значительное улучшение состояния. При этом следует отметить, что некоторые маркеры были значимо повышены в группе пациентов, перенесших СТПЖиП. Эугликемия, являясь важным приобретением пациентов после операции, остается только одним фактором стабильности почечного аллотрансплантата. Без должного внимания к остальным многочисленным факторам (артериальное давление, липидный спектр, анемия, длительность диализного периода, качество донорского материала, выраженность других осложнений СД, состояние сердечно-сосудистой системы, стабильность концентрации иммуносупрессивных препаратов, осложнения иммуносупрессивной терапии, сопутствующие инфекции) будет формироваться неблагоприятный прогноз. Необходимо ориентировать пациентов этой группы, а также лиц с изолированной трансплантацией почки на режим управления всеми факторами сохранения функции почек, стабилизации поздних осложнений СД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние несколько десятилетий в мире был отмечен резкий рост числа больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Во многих развитых странах диабетическая нефропатия занимает лидирующие позиции (до 44%) в структуре диализной службы. Трансплантация почки для больных СД является наиболее предпочтительным методом заместительной почечной терапии, связанным с гораздо лучшими показателями выживаемости и качеством жизни по сравнению с диализной терапией.

По мере улучшения результатов трансплантации почки пациентам с сахарным диабетом, возник вопрос о целесообразности трансплантации поджелудочной железы с целью защиты трансплантата почки от повторного развития диабетической нефропатии. До сих пор остается актуальным вопрос риска хирургических осложнений при этом виде оперативного лечения и поиск альтернативных средств улучшения гликемического контроля. В рамках выполненной работы впервые было показано преимущество режима постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после трансплантации почки в компенсации углеводного обмена (HbA1c) с меньшим риском развития гипогликемий, снижением вариабельности гликемии в сравнении с пациентами, продолжавшими получать многократные инъекции инсулина. Данные результаты были ассоциированы с повышением СКФ и меньшим риском оперативных вмешательств по поводу патологии органа зрения в группе постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора. Сложность проблемы посттрансплантационной реабилитации пациентов с сахарным диабетом 1 типа состоит в том, что даже достигнутая эугликемия и восстановление функции почек не обеспечивает в полной мере стабилизацию и регресс диабетических осложнений в силу их сложной (многокомпонентной) природы и активности метаболической памяти. В ходе наблюдения за пациентами в сроки от 6 до 48 мес (18[12;27]) с сахарным диабетом 1 типа после успешно-

проведенной сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки на фоне нормогликемии, подтвержденной непрерывным мониторингом гликемии в течение суток, нормализацией уровня HbA1c, секрецией инсулина и уровня С-пептида, и нормализации почечной функции только у части (25%) пациентов была отмечена стабилизация сосудистых осложнений при отсутствии клинических признаков регресса. В преобладающем проценте случаев у данной когорты больных зафиксировано прогрессирование диабетических осложнений, требующей проведения эффективной терапии.

Несмотря на современные возможности иммуносупрессивной терапии, пациенты после трансплантации почки имеют высокие риски хронической дисфункции трансплантата. С этих позиций всех реципиентов следует рассматривать как больных с ХБП. Все большее внимание уделяется поиску новых неинвазивных маркеров для определения функции, раннего поражения, а также оценки отдаленных исходов и прогнозирования отторжения нефротрансплантата. В нашем исследовании была проведена оценка ранних маркеров дисфункции почечного трансплантата у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после трансплантации почки на различных режимах инсулинотерапии и сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки по сравнению с контрольной группой пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета 1 типа без диабетической нефропатии. Выявлено их значимое повышение в группе трансплантированных пациентов, включая лиц с успешной сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки, отражающее персистирующий процесс повреждения микроструктур почек, несмотря на значительное улучшение состояния. Учитывая полученные результаты, очевидна необходимость комплексного обследования пациентов с сахарным диабетом 1 типа после трансплантации, как изолированной трансплантации почки, так и сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки для своевременной верификации, подбора адекватной терапии и длительного наблюдения для улучшения качества жизни и дальнейшего прогноза.



## ВЫВОДЫ

1. Режим постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора у пациентов с СД1 после трансплантации почки приводит к более эффективному снижению гликированного гемоглобина в сравнении с многократными инъекциями инсулина (7,4% [7,4; 8,6] и 8,6% [8,5;8,7],  $p<0,001$ ), значимому уменьшению вариабельности гликемии и частоты гипогликемий ( $p<0,001$ ).

2. У пациентов группы постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора улучшение гликемического контроля ассоциируется с повышением скорости клубочковой фильтрации в сравнении с лицами на режиме многократных инъекций инсулина ( $\Delta$  скорости клубочковой фильтрации 9 [2,6;12] и -6,7[-14,9;2,7] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p<0,0004$ ) при сопоставимом уровне альбуминурии, а также с меньшим риском оперативных вмешательств по поводу патологии органа зрения (4,7% vs 30%,  $p<0,03$ ) и уменьшением частоты нераспознаваемой гипогликемии.

3. Контроль АД, показателей фосфорно-кальциевого обмена, анемии, липидного спектра у реципиентов почечного трансплантата с СД1 в сроки 8 мес [7; 36] после операции был сопоставим, независимо от режима инсулинотерапии.

4. В ходе обследования в сроки 18[12;27] месяцев после успешно проведенной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы у пациентов с СД1 выживаемость трансплантата поджелудочной железы определена в 95% и почки в 100% случаев. На фоне нормогликемии и восстановления почечной функции у 25% пациентов отмечена стабилизации при отсутствии клинических признаков регресса, у 75% - прогрессирование диабетических осложнений, что свидетельствует об их многофакторном генезе.

5. Несмотря на успешно проведенную сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы в группе пациентов с СД1, также как и в группе пациентов после изолированной трансплантации почки, выявлено значимое повышение маркеров почечной дисфункции (цистатин С, NGAL, подоцин,

остеопонтин) в сравнении с контрольной группой). Высокий уровень и отрицательная связь цистатина С крови с СКФ ( $r = - 0,36$ ,  $p < 0,05$ ) и положительная альбуминурией ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ), подоцина - с креатинином ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) и NGAL - с альбуминурией ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) у реципиентов, отражают персистирующий процесс повреждения микроструктур трансплантата при клинически стабильной функции.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СД1 после изолированной трансплантации почки целесообразен режим постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора (при отсутствии противопоказаний) для контроля гликемии, уменьшения ее вариабельности и риска гипогликемий при длительном наблюдении с позиций долгосрочной эффективности и влияния на выживаемость трансплантата и реципиентов.

2. Пациентов с СД1 после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы необходимо ориентировать на режим управления всеми факторами сохранения функции почек, стабилизации поздних диабетических осложнений. Недопустимо рассматривать результаты даже успешно проведенной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы как «излечение» от диабета в условиях активности метаболической памяти и многофакторности сосудистых повреждений.

3. Для оптимизации прогноза трансплантированных больных с сахарным диабетом необходимо взаимодействие нефролога, трансплантолога и эндокринолога, начиная с этапа подготовки к операции, что может обеспечить профилактику прогрессирования поздних осложнений диабета и полноценную посттрансплантационную реабилитацию.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 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 вторая). // Нефрология и диализ. - 2014. - Т. 16. - №2. - С. 192-227.
2. 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.
3. Вельков В.В. Нормоальбуминуриновая диабетическая нефропатия: патогенез, биомаркеры, интерпретация. // ДИАКОН. - 2015.
4. Готье С.В. Сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия: возможности трансплантологии. // Научные сообщения. - 2012. - С. 54-60.
5. Готье С.В. Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в российской федерации в 2014 году VII сообщение регистра российского трансплантологического общества. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2015. - Т. XVII. - №2. - С. 7-22.
6. Данович Г., М. Трансплантация почки. Глава 19. Питание реципиентов после траснплантации почки. Москва: Гэотар-Медиа; 2013. р. 768-796.
7. Данович Г.М. Трансплантация почки. Глава 1. Возможности лечения пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности. - Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
8. Данович Г.М. Трансплантация почки. Глава 9. Первые три месяца после трансплантации почки. - Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
9. Данович Г.М. Трансплантация почки. Глава 10. Ведение пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде. . - Москва: Гэотар-Медиа; 2013.

10. Данович Г.М. Трансплантация почки. Глава 15. Трансплантация почки и поджелудочной железы пациентам с сахарным диабетом. - Москва: Гэотар-Медиа; 2013.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. - Москва: МИА; 2011.
12. Дедов И.И. Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. // Сахарный диабет. - 2015. - Т. 18. - №3. - С. 5-22.
13. Дедов И.И. Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. // Сахарный диабет. - 2015. - Т. 18. - №1 (спецвыпуск). - С. 1-112.
14. Дедов И.И. Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. - Москва; 2012.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. - Москва: МИА; 2009.
16. Кварацхелия М.В. Сочетанная или изолированная трансплантация поджелудочной железы и почки в терминальной стадии диабетической нефропатии. // Сахарный диабет. - 2010. - Т. 13. - №4. - С. 76-81.
17. Столяревич Е., Томилина Н. Эволюция представлений о причинах поздней дисфункции трансплантированной почки. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2015. - Т. 17. - №2. -.
18. Шамаева Е.Н. Ким И.Г., Шестакова М.В., и др. Отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа. // Нефрология и диализ. - 2005. - Т. 7. - №4. - С. 439-443.
19. Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Шестакова М.В. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете. // Сахарный диабет. - 2009. - Т. 12. - №4. - С. 61-65.

20. Шестакова М.В. Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. // Сахарный диабет. - 2011. - Т. 14. - №1. - С. 81-88.
21. Шраер Т.И. Сальмайер А.А., Пиминова Т.А., и др. Додиализная трансплантация трупной почки. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2009. - Т. 11. - №3. - С. 56-62.
22. Consensus document on the management of renal disease in HIV-infected patients. // Nefrologia. - 2014. - Т. 34. - Suppl 2. - С. 1-81.
23. ERA-EDTA Registry Annual Report 2013. The Netherlands: ERA-EDTA; 2015. Available from: <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2013.pdf>.
24. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. - 2013.
25. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. // Kidney International. - 2013. - Т. 3. - №1 (Supplements). - С. 1-150.
26. KDIGO. Clinical practice guideline for the care of Kidney Transplant Recipients. // American Journal of Transplantation. - 2009. - Т. 9. - №Suppl 3. - С. 1-156.
27. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. // American Journal of Kidney Diseases. -. - Т. 60. - №5. - С. 850-886.
28. USRDS Annual Data Report. Vol.1. Chapter 4. Cardiovascular disease in patients with CKD: USRDS; 2014. Available from: <http://www.usrds.org/2014/view/Default.aspx>.
29. USRDS Annual Data Report. Vol. 2. End-Stage Renal Disease in the United States. Chapter 1. Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities: USRDS; 2014. Available from: <http://www.usrds.org/2014/view/Default.aspx>.
30. USRDS Annual Data Report. Vol. 2. End-Stage Renal Disease in the United States. Chapter 5. Mortality: USRDS; 2014. Available from: <http://www.usrds.org/2014/view/Default.aspx>.

31. USRDS Annual Data Report. Vol. 2. End-Stage Renal Disease in the United States. Chapter 9. Cost of ESRD: USRDS; 2014. Available from: <http://www.usrds.org/2014/view/Default.aspx>.
32. USRDS Annual Data Report. Vol. 2. End-Stage Renal Disease in the United States. Chapter 10. International Comparisons.: USRDS; 2014. Available from: <http://www.usrds.org/2014/view/Default.aspx>.
33. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. // Diabetes Care. - 2011. - T. 34. - №10. - C. 2220-2224.
34. Adhikary LP Y.S., Pokharel A, Khadka D, Thakur R. Relation between Calcium, Phosphorus, Calcium-Phosphorus Index and iPTH in Chronic Kidney Disease Patients. // J Nepal Health Res Counc. - 2015. - T. 13. - №29. - C. 50-53.
35. Afzali B., Al-Khoury S., Shah N., et al. Anemia after renal transplantation. // Am J Kidney Dis. - 2006. - T. 48. - №4. - C. 519-536.
36. Ahmad J. Management of diabetic nephropathy: Recent progress and future perspective. // Diabetes Metab Syndr. - 2015. -. -. -.
37. Al-Khoury S., Afzali B., Shah N., et al. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease--prevalence and predictors. // Diabetologia. - 2006. - T. 49. - №6. - C. 1183-1189.
38. Alachkar N. Serum and urinary biomarkers in acute kidney transplant rejection. // Nephrol Ther. - 2012. - T. 8. - №1. - C. 13-19.
39. Alchi B., Nishi S., Kondo D., et al. Osteopontin expression in acute renal allograft rejection. // Kidney International. - 2005. - T. 67. - №3. - C. 886-896.
40. Armstrong K.A., Campbell S.B., Hawley C.M., et al. Obesity is Associated with Worsening Cardiovascular Risk Factor Profiles and Proteinuria Progression in Renal Transplant Recipients. // American Journal of Transplantation. - 2005. - T. 5. - №11. - C. 2710-2718.
41. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. // Diabetes Care. - 2014. - T. 37. - №(Supplement 1). - C. 14-80.

42. Augustine T. Simultaneous pancreas and kidney transplantation in diabetes with renal failure: the gold standard? // Journal of Renal Care. - 2012. - T. 38. - C. 115-124.
43. Ayano-Takahara S., Ikeda K., Fujimoto S., et al. Glycemic Variability Is Associated With Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With Type 1 Diabetes. // Diabetes Care. - 2015. - T. 38. - №1. - C. e1-e2.
44. Azancot M.A., Ramos N., Torres I.B., et al. Inflammation and Atherosclerosis Are Associated With Hypertension in Kidney Transplant Recipients. // J Clin Hypertens (Greenwich). - 2015.
45. Bakris G.L., Molitch M. Microalbuminuria as a Risk Predictor in Diabetes: The Continuing Saga. // Diabetes Care. - 2014. - T. 37. - №3. - C. 867-875.
46. Bandello F., Vigano C., Secchi A., et al. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: a 20-case report. // Diabetologia. - 1991. - T. 34. - № (Suppl 1). - C. S92-94.
47. Barbosa J., Steffes M.W., Sutherland D.E., et al. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions. A 5-year randomized controlled clinical trial of insulin-dependent diabetic kidney transplant recipients. // JAMA. - 1994. - T. 272. - №8. - C. 600-606.
48. Beato-Vibora P.I., Arroyo-Diez F.J. Differences in the mean amplitude of glycemic excursions calculated by two automated methods. // Diabetes Technol Ther. - 2014. - T. 16. - №2. - C. 123-124.
49. Bergenstal R.M. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! // Diabetes Care. - 2015. - T. 38. - №8. - C. 1615-1621.
50. Biesenbach G., Königsrainer 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 kidney transplantation alone. // Transplant International. - 2005. - T. 18. - №9. - C. 1054-1060.



51. Black P.D. Visual status of diabetic patients after pancreatic and other organ transplantation. Preliminary report. // Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom. - 1981. - T. 101. - №1. - C. 100-104.
52. Bloodworth R.F., Ward K.D., Relyea G.E., Cashion A.K. Food Availability as a Determinant of Weight Gain Among Renal Transplant Recipients. // Research in nursing & health. - 2014. - T. 37. - №3. - C. 253-259.
53. Blumer I. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c: response to Retnakaran et al. // Diabetes Care. - 2005. - T. 28. - №3. - C. 763; author reply 763-764.
54. Boots J.M., Christiaans M.H., van Hooff J.P. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. // Drugs. - 2004. - T. 64. - №18. - C. 2047-2073.
55. Boucek P., Bartos T., Vanek I., et al. Diabetic autonomic neuropathy after pancreas and kidney transplantation. // Diabetologia. - 1991. - T. 34 Suppl 1. -. - C. S121-124.
56. Boucek P., Havrdova T., Voska L., et al. Epidermal innervation in type 1 diabetic patients: a 2.5-year prospective study after simultaneous pancreas/kidney transplantation. // Diabetes Care. - 2008. - T. 31. - №8. - C. 1611-1612.
57. Bragd J., Adamson U., Backlund L.B., et al. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? // Diabetes Metab. - 2008. - T. 34. - №6 Pt 1. - C. 612-616.
58. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. // Nature. - 2001. - T. 414. - №6865. - C. 813-820.
59. Bruce D.S., Newell K.A., Josephson M.A., et al. Long-term outcome of kidney-pancreas transplant recipients with good graft function at one year. // Transplantation. - 1996. - T. 62. - №4. - C. 451-456.
60. Buchares S., Barberato S.H., Stinghen A.E., et al. Hypovitaminosis D is associated with systemic inflammation and concentric myocardial geometric pattern in

hemodialysis patients with low iPTH levels. // *Nephron Clin Pract.* - 2011. - T. 118. - №4. - C. c384-391.

61. Campese T.M. T., J., Park J. Principles and Practice of Dialysis. Chapter: Hypertension in Dialysis Patients 4-th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

62. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. // *Curr Osteoporos Rep.* - 2005. - T. 3. - №3. - C. 98-102.

63. Cannon R.M., Jones C.M., Hughes M.G., et al. The impact of recipient obesity on outcomes after renal transplantation. // *Ann Surg.* - 2013. - T. 257. - №5. - C. 978-984.

64. Chan G., Garneau P., Hajjar R. The impact and treatment of obesity in kidney transplant candidates and recipients. // *Can J Kidney Health Dis.* - 2015. - T. 2. - C. 26.

65. Chapman J.R., O'Connell P.J., Nankivell B.J. Chronic renal allograft dysfunction. // *Journal of the American Society of Nephrology.* - 2005. - T. 16. - №10. - C. 3015-3026.

66. Cheigh J.S., Sullivan J.F., Rubin A.L., et al. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. // *Am J Kidney Dis.* - 1992. - T. 19. - №5. - C. 453-459.

67. Cheng A.Y., Leiter L.A. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. // *Curr Opin Cardiol.* - 2006. - T. 21. - №4. - C. 400-404.

68. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G., et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. // *Kidney Int.* - 2004. - T. 65. - №6. - C. 2380-2389.

69. Chhabra D., Grafals M., Skaro A.I., et al. Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection. // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2008. - T. 3. - №4. - C. 1168-1174.

70. Chow T.C., Pai R.P., Chapman J.R., et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. // *Clin Transplant.* - 1999. - T. 13. - №4. - C. 356-362.

71. Cohen J.B., Gordon C.E., Balk E.M., Francis J.M. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. // *Transplantation*. - 2012. - T. 94. - №10. - C. 1041-1048.
72. Courivaud C., Kazory A., Simula-Faivre D., et al. Metabolic syndrome and atherosclerotic events in renal transplant recipients. // *Transplantation*. - 2007. - T. 83. - №12. - C. 1577-1581.
73. Covic A., Kothawala P., Bernal M., et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. - 2009. - T. 24. - №5. - C. 1506-1523.
74. Cupisti A., D'Alessandro C., Ghiadoni L., et al. Effect of a soy protein diet on serum lipids of renal transplant patients. // *J Ren Nutr*. - 2004. - T. 14. - №1. - C. 31-35.
75. Del Fabbro P., Luthi J.C., Carrera E., et al. Anemia and chronic kidney disease are potential risk factors for mortality in stroke patients: a historic cohort study. // *BMC Nephrol*. - 2010. - T. 11. - C. 27.
76. Del Prete D., Ceol M., Anglani F., et al. Early activation of fibrogenesis in transplanted kidneys: a study on serial renal biopsies. // *Exp Mol Pathol*. - 2009. - T. 87. - №2. - C. 141-145.
77. Del Vecchio J.J., Raimondi N., Rivarola H., Autorino C. Charcot neuroarthropathy in simultaneous kidney-pancreas transplantation: report of two cases. // *Diabet Foot Ankle*. - 2013. - T. 4. – C. 21918.
78. Demartines N., Schiesser M., Clavien P.-A. An Evidence-Based Analysis of Simultaneous Pancreas-Kidney and Pancreas Transplantation Alone. // *American Journal of Transplantation*. - 2005. - T. 5. - №11. - C. 2688-2697.
79. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. // *Biomark Med*. - 2010. - T. 4. - №2. - C. 265-280.

80. Dieterle C.D., Arbogast H., Illner W.D., et al. Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. // *Eur J Endocrinol.* - 2007. - T. 156. - №5. - C. 603-610.
81. Dominguez-Gil B., Haase-Kromwijk B., Van Leiden H., et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. // *Transpl Int.* - 2011. - T. 24. - №7. - C. 676-686.
82. Drechsler C., Pilz S., Obermayer-Pietsch B., et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. // *European Heart Journal.* - 2010. - T. 31. - №18. - C. 2253-2261.
83. Dupont P.J., Psimenou E., Lord R., et al. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. // *Transplantation.* - 2007. - T. 84. - №3. - C. 351-355.
84. el-Agroudy AE W.E., Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. // *Transplantation.* - 2004. - T. 77. - №9. - C. 1381-1385.
85. Elliott M.D., Kapoor A., Parker M.A., et al. Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. // *Circulation.* - 2001. - T. 104. - №5. - C. 563-569.
86. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplant recipients. // *Semin Nephrol.* - 2013. - T. 33. - №2. - C. 191-203.
87. Evenepoel P., Claes K., Kuypers D., et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2004. - T. 19. - №5. - C. 1281-1287.
88. Fioretto P., Caramori M.L., Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. The Camillo Golgi Lecture 2007. // *Diabetologia.* - 2008. - T. 51. - №8. - C. 1347-1355.

89. First M.R. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2003. - T. 18. - №suppl 1. - C. i3-i6.
90. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications. // Physiological reviews. - 2013. - T. 93. - №1. - C. 137-188.
91. Fukagawa M., Yokoyama K., Koiwa F., et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. // Ther Apher Dial. - 2013. - T. 17. - №3. - C. 247-288.
92. Gaber A.O., Cardoso S., Pearson S., et al. Improvement in autonomic function following combined pancreas-kidney transplantation. // Transplant Proc. - 1991. - T. 23. - №1 Pt 2. - C. 1660-1662.
93. Game F.L., Chipchase S.Y., Hubbard R., et al. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2006. - T. 21. - №11. - C. 3207-3210.
94. Ganji M.R., Charkhchian M., Hakemi M., et al. Association of hyperglycemia on allograft function in the early period after renal transplantation. // Transplant Proc. - 2007. - T. 39. - №4. - C. 852-854.
95. Gaston R.S., Basadonna G., Cosio F.G., et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. // Am J Kidney Dis. - 2004. - T. 44. - №3. - C. 529-542.
96. Ge F., Dai Q., Gong W. Biomarkers for renal transplantation: where are we? // Int J Nephrol Renovasc Dis. - 2013. - T. 6. -. - C. 187-191.
97. Gelev S., Spasovski G., Dzikova S., et al. Vascular calcification and atherosclerosis in hemodialysis patients: what can we learn from the routine clinical practice? // Int Urol Nephrol. - 2008. - T. 40. - №3. - C. 763-770.
98. Giannarelli R., Coppelli A., Sartini M., et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. // Transpl Int. - 2005. - T. 18. - №5. - C. 619-622.

99. Giannini S., D'Angelo A., Carraro G., et al. Alendronate Prevents Further Bone Loss in Renal Transplant Recipients. // Journal of Bone and Mineral Research. - 2001. - T. 16. - №11. - C. 2111-2117.
100. Goldenstein P.T., Elias R.M., Pires de Freitas do Carmo L., et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. // PLoS ONE. - 2013. - T. 8. - №8. - C. e68870.
101. Gompou A., Perrea D., Karatzas T., et al. Relationship of Changes in Cystatin-C With Serum Creatinine and Estimated Glomerular Filtration Rate in Kidney Transplantation. // Transplant Proc. - 2015. - T. 47. - №6. - C. 1662-1674.
102. Gong W., Whitcher G.H., Townamchai N., et al. Biomarkers for monitoring therapeutic side effects or various suprathereapeutic confounders after kidney transplantation. // Transplant Proc. - 2012. - T. 44. - №5. - C. 1265-1269.
103. Gordin D., Forsblom C., Panduru N.M., et al. Osteopontin is a strong predictor of incipient diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. // Diabetes Care. - 2014. - T. 37. - №9. - C. 2593-2600.
104. Grisafi J.L., Dadachanji C., Rahbar R., et al. The effect of immunosuppression on lower extremity arterial bypass outcomes. // Ann Vasc Surg. - 2011. - T. 25. - №2. - C. 165-168.
105. Grochowicki T., Galazka Z., Frunze S., et al. Influence of simultaneous pancreas and preemptive kidney transplantation on severity of postoperative complications. // Transplant Proc. - 2011. - T. 43. - №8. - C. 3102-3104.
106. Gruessner A.C. 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). // Rev Diabet Stud. - 2011. - T. 8. - №1. - C. 6-16.
107. Guan Q., Nguan C.Y., Du C. Expression of transforming growth factor-beta1 limits renal ischemia-reperfusion injury. // Transplantation. - 2010. - T. 89. - №11. - C. 1320-1327.

108. Guedes-Marques M., Romaozinho C., Santos L., et al. Kidney transplantation: which variables should be improved? // *Transplant Proc.* - 2015. - T. 47. - №4. - C. 914-919.

109. Gurlek Demirci B., Sezer S., Sayin C.B., et al. Post-transplantation Anemia Predicts Cardiovascular Morbidity and Poor Graft Function in Kidney Transplant Recipients. // *Transplant Proc.* - 2015. - T. 47. - №4. - C. 1178-1181.

110. Gutierrez P., Marrero D., Hernandez D., et al. Surgical complications and renal function after kidney alone or simultaneous pancreas-kidney transplantation: a matched comparative study. // *Nephrol Dial Transplant.* - 2007. - T. 22. - №5. - C. 1451-1455.

111. Halfon M., Rotman S., Egli M., et al. Continuous subcutaneous insulin pump treatment associated with absence of recurrent kidney allograft diabetic nephropathy. // *Acta Diabetol.* - 2015.

112. Hall I.E., Koyner J.L., Doshi M.D., et al. Urine cystatin C as a biomarker of proximal tubular function immediately after kidney transplantation. // *Am J Nephrol.* - 2011. - T. 33. - №5. - C. 407-413.

113. Hall I.E., Yarlagadda S.G., Coca S.G., et al. IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. // *J Am Soc Nephrol.* - 2010. - T. 21. - №1. - C. 189-197.

114. Hariharan S., McBride M.A., Cohen E.P. Evolution of Endpoints for Renal Transplant Outcome. // *American Journal of Transplantation.* - 2003. - T. 3. - №8. - C. 933-941.

115. Haririan A., Sillix D.H., Morawski K., et al. Short-term experience with early steroid withdrawal in African-American renal transplant recipients. // *Am J Transplant.* - 2006. - T. 6. - №10. - C. 2396-2402.

116. Harris S., Coupes B.M., Roberts S.A., et al. TGF-beta1 in chronic allograft nephropathy following renal transplantation. // *J Nephrol.* - 2007. - T. 20. - №2. - C. 177-185.

117. Hartmann A., Sagedal S., Hjelmæsæth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. // *Transplantation*. - 2006. - T. 82. -. - C. S15-S17.
118. Heise T., Pieber T.R. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. // *Diabetes Obes Metab*. - 2007. - T. 9. - №5. - C. 648-659.
119. Hesketh C.C., Knoll G.A., Molnar A.O., et al. Vitamin D and kidney transplant outcomes: a protocol for a systematic review and meta-analysis. // *Syst ReT*. - 2014. - T. 3. - C. 64.
120. Heyne N., Kemmner S., Schneider C., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin accurately detects acute allograft rejection among other causes of acute kidney injury in renal allograft recipients. // *Transplantation*. - 2012. - T. 93. - №12. - C. 1252-1257.
121. Hietala K., Waden J., Forsblom C., et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes. // *Diabetologia*. - 2013. - T. 56. - №4. - C. 737-745.
122. Hirsch I.B. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! // *Diabetes Care*. - 2015. - T. 38. - №8. - C. 1610-1614.
123. Hirt-Minkowski P., Marti H.P., Honger G., et al. Correlation of serum and urinary matrix metalloproteases/tissue inhibitors of metalloproteases with subclinical allograft fibrosis in renal transplantation. // *Transpl Immunol*. - 2014. - T. 30. - №1. - C. 1-6.
124. Hricik D.E. Metabolic Syndrome in Kidney Transplantation: Management of Risk Factors. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. - 2011. - T. 6. - №7. - C. 1781-1785.
125. Hsu C.R., Chen Y.T., Sheu W.H. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. // *J Diabetes Complications*. - 2015. - T. 29. - №2. - C. 302-306.



126. Huo W., Zhang K., Nie Z., et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. // *Transplant Rev (Orlando)*. - 2010. - T. 24. - №3. - C. 143-146.
127. Ichimaru N., Yamanaka K., Kato T., et al. Risk factors and incidence for lipid abnormalities in kidney transplant patients. // *Transplant Proc.* - 2015. - T. 47. - №3. - C. 672-674.
128. Isla Pera P., Moncho Vasallo J., Guasch Andreu O., et al. Impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation: patients' perspectives. // *Patient preference and adherence*. - 2012. - T. 6. - C. 597-603.
129. Jaber J.J., Feustel P.J., Elbahloul O., et al. Early steroid withdrawal therapy in renal transplant recipients: a steroid-free sirolimus and CellCept-based calcineurin inhibitor-minimization protocol. // *Clin Transplant*. - 2007. - T. 21. - №1. - C. 101-109.
130. Jadoul M., Albert J.M., Akiba T., et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. // *Kidney Int.* - 2006. - T. 70. - №7. - C. 1358-1366.
131. Jamal S.A., Ljunggren Ö., Stehman-Breen C., et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. // *Journal of Bone and Mineral Research*. - 2011. - T. 26. - №8. - C. 1829-1835.
132. Jenssen T.G. L.J.P., Reinholdt F., Hestvaag H., Stranda A., Kolset S.O., Hartmann A. Simultaneous kidney and pancreas transplantation, compared to hyperglycaemia, improves long-term (>8 yrs) outcome in the transplanted kidney. // *Diabetologia*. - 2011. - T. 54. - №(Supplement 1). - C. 24.
133. Jeon H.J., Han M., Jeong J.C., et al. Impact of vitamin D, bisphosphonate, and combination therapy on bone mineral density in kidney transplant patients. // *Transplant Proc.* - 2013. - T. 45. - №8. - C. 2963-2967.
134. Jin S.M., Kim T.H., Oh S., et al. Association between the extent of urinary albumin excretion and glycaemic variability indices measured by continuous glucose monitoring. // *Diabet Med.* - 2015. - T. 32. - №2. - C. 274-279.

135. Jin Z.-K., Tian P.-X., Wang X.-Z., et al. Kidney injury molecule-1 and osteopontin: new markers for prediction of early kidney transplant rejection. // *Molecular immunology*. - 2013. - T. 54. - №3. - C. 457-464.

136. Jukema J.W., Smets Y.F.C., van der Pijl J.W., 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. - T. 25. - №5. - C. 906-911.

137. Kalantar-Zadeh K., Molnar M.Z., Kovesdy C.P., et al. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. - 2012. - T. 21. - №4. - C. 389-403.

138. Kamoi K. Good Long-Term Quality of Life Without Diabetic Complications With 20 Years of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in a Brittle Diabetic Elderly Patient. // *Diabetes Care*. - 2002. - T. 25. - №2. - C. 402-404.

139. Karam G. K.T., Alcaraz A., Aki F.T., Budde K. Guidelines on Renal Transplantation. -: European Association of Urology; 2014.

140. Kasiske B., Cosio F.G., Beto J., et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. // *Am J Transplant*. - 2004. - T. 4 Suppl 7. -. - C. 13-53.

141. Kasiske B.L., Chakkerla H.A., Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. // *J Am Soc Nephrol*. - 2000. - T. 11. - №9. - C. 1735-1743.

142. Kelly W.D., Lillehei R.C., Merkel F.K., et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. // *Surgery*. - 1967. - T. 61. - №6. - C. 827-837.

143. Kennedy W.R., Navarro X., Goetz F.C., et al. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. // *N Engl J Med*. - 1990. - T. 322. - №15. - C. 1031-1037.

144. Kes P., Basic-Kes T., Basic-Jukic N., Juric I. [A risk factors for stroke in the patients with chronic kidney disease]. // *Acta Med Croatica*. - 2011. - T. 65. – №(Suppl 3). - C. 67-77.

145. Khairoun M., de Koning E.J.P., van den Berg B.M., et al. Microvascular Damage in Type 1 Diabetic Patients Is Reversed in the First Year After Simultaneous Pancreas–Kidney Transplantation. // *American Journal of Transplantation*. - 2013. - T. 13. - №5. - C. 1272-1281.

146. Khalili N., Rostami Z., Kalantar E., Einollahi B. Hyperglycemia after renal transplantation: frequency and risk factors. // *Nephrourol Mon*. - 2013. - T. 5. - №2. - C. 753-757.

147. Kim S.C., Page E.K., Knechtle S.J. Urine proteomics in kidney transplantation. // *Transplant Rev (Orlando)*. - 2014. - T. 28. - №1. - C. 15-20.

148. Kitajima K., Koike J., Nozawa S., et al. Irreversible immunoexpression of matrix metalloproteinase-9 in proximal tubular epithelium of renal allografts with acute rejection. // *Clin Transplant*. - 2011. - T. 25. - №3. - C. E336-344.

149. Knoll G., Cockfield S., Blydt-Hansen T., et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. // *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. - 2005. - T. 173. - №10. - C. 1181-1184.

150. Kogianni G., Mann T., Ebetino F., et al. Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis. // *Life Sciences*. - 2004. - T. 75. - №24. - C. 2879-2895.

151. Königsrainer A., Miller K., Steurer W., et al. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? // *Diabetologia*. - 1991. - T. 34. - №1. - C. S86-S88.

152. Kovatchev B.P., Cox D.J., Kumar A., et al. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. // *Diabetes Technol Ther*. - 2003. - T. 5. - №5. - C. 817-828.

153. Koznarova R., Saudek F., Sosna T., et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. // *Cell Transplant.* - 2000. - T. 9. - №6. - C. 903-908.
154. Krassilnikova M., Ostrow K., Bader A., et al. Low Dietary Intake of Vitamin D and Vitamin D Deficiency in Hemodialysis Patients. // *J Nephrol Ther.* - 2014. - T. 4. - №3. -.
155. Krishnan A.T., Kiernan M.C. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. // *Muscle Nerve.* - 2007. - T. 35. - №3. - C. 273-290.
156. Krolewski A.S. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. // *Diabetes Care.* - 2015. - T. 38. - №6. - C. 954-962.
157. Kulak C.A., Borba T.Z., Kulak Junior J., Custodio M.R. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* - 2014. - T. 58. - №5. - C. 484-492.
158. Kusaka M., Kuroyanagi Y., Mori T., et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Organ Recovery From Delayed Graft Function After Kidney Transplantation From Donors After Cardiac Death. // *Cell Transplant.* - 2008. - T. 17. - №1-1. - C. 129-134.
159. La Rocca E., Fiorina P., Astorri E., et al. Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. // *Cell Transplant.* - 2000. - T. 9. - №6. - C. 929-932.
160. Landgraf R., Nusser J., Riepl R.L., et al. Metabolic and hormonal studies of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreas and kidney transplantation. // *Diabetologia.* - 1991. - T. 34. - №(Suppl 1). - C. 61-67.
161. Laplante A., Liu D., Demeule M., et al. Modulation of matrix gelatinases and metalloproteinase-activating process in acute kidney rejection. // *Transpl Int.* - 2003. - T. 16. - №4. - C. 262-269.
162. Larsen J.L., Colling C.W., Ratanasuwan T., et al. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. // *Diabetes Care.* - 2004. - T. 27. - №7. - C. 1706-1711.

163. Lebkowska U., Malyszko J., Lebkowska A., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study. // *Transplant Proc.* - 2009. - T. 41. - №1. - C. 154-157.

164. Lee C.T., Ng H.Y., Lien Y.H., et al. Effects of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal calcium transport and vitamin D metabolism. // *Am J Nephrol.* - 2011. - T. 34. - №1. - C. 87-94.

165. Lehmann R., Graziano J., Brockmann J., et al. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. // *Diabetes Care.* - 2015. - T. 38. - №5. - C. 752-759.

166. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. // *Diabetes.* - 2000. - T. 49. - №12. - C. 2142-2148.

167. Lim H.S., Blann A.D., Chong A.Y., et al. Plasma Vascular Endothelial Growth Factor, Angiopoietin-1, and Angiopoietin-2 in Diabetes Implications for cardiovascular risk and effects of multifactorial intervention. // *Diabetes Care.* - 2004. - T. 27. - №12. - C. 2918-2924.

168. Lim H.S., Lip G.Y., Blann A.D. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in diabetes mellitus: relationship to VEGF, glycaemic control, endothelial damage/dysfunction and atherosclerosis. // *Atherosclerosis.* - 2005. - T. 180. - №1. - C. 113-118.

169. Lindahl J.P. E.K., Günther A., Hartmann A., et al. Coronary artery disease in diabetic patients long-term after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with kidney transplantation alone. // *Diabetologia.* - 2014. - T. 57. - №Supplement 1. - C. 52.

170. Lindahl JP R.F., Eide IA, Hartmann A, Øyen O, Jenssen T. In type 1 diabetic patients pancreas transplanted simultaneously with kidney preserves long-term

kidney graft ultrastructure better than kidney transplantation alone. // Diabetologia. - 2014. - T. 57. - №Supplement 1. - C. 13.

171. Liu J.H., Lin H.H., Yang Y.F., et al. Subclinical peripheral artery disease in patients undergoing peritoneal dialysis: risk factors and outcome. // Perit Dial Int. - 2009. - T. 29. - №1. - C. 64-71.

172. Locke J.E., Zachary A.A., Warren D.S., et al. Proinflammatory Events Are Associated with Significant Increases in Breadth and Strength of HLA-Specific Antibody. // American Journal of Transplantation. - 2009. - T. 9. - №9. - C. 2136-2139.

173. London G.M., Guerin A.P., Verbeke F.H., et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. // J Am Soc Nephrol. - 2007. - T. 18. - №2. - C. 613-620.

174. Lorenzen J.M., Hafer C., Faulhaber-Walter R., et al. Osteopontin predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2010. - T. 26. - C. 531-537.

175. Lorenzen J.M., Martino F., Scheffner I., et al. Fetuin, matrix-Gla protein and osteopontin in calcification of renal allografts. // PLoS ONE. - 2012. - T. 7. - №12. - C. e52039.

176. Lowrie E.G., Laird N.M., Parker T.F., Sargent J.A. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. // N Engl J Med. - 1981. - T. 305. - №20. - C. 1176-1181.

177. Lynch R.J., Ranney D.N., Shijie C., et al. Obesity, surgical site infection, and outcome following renal transplantation. // Ann Surg. - 2009. - T. 250. - №6. - C. 1014-1020.

178. Malyszko J., Lukaszyk E., Glowinska I., Durlik M. Biomarkers of delayed graft function as a form of acute kidney injury in kidney transplantation. // Sci Rep. - 2015. - T. 5. -. - C. 11684.

179. Mange K.C., Joffe M.M., Feldman H.I. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. // N Engl J Med. - 2001. - T. 344. - №10. - C. 726-731.

180. Mao J., Karthikeyan T., Poopat C., et al. Coronary computed tomography angiography in dialysis patients undergoing pre-renal transplantation cardiac risk stratification. // *Cardiol J.* - 2010. - T. 17. - №4. - C. 349-361.

181. Marang-van de Mheen P.J., Nijhof H.W., Khairoun M., et al. Pancreas-kidney transplantations with primary bladder drainage followed by enteric conversion: graft survival and outcomes. // *Transplantation.* - 2008. - T. 85. - №4. - C. 517-523.

182. Mårtensson J., Bell M., Oldner A., et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. // *Intensive care medicine.* - 2010. - T. 36. - №8. - C. 1333-1340.

183. Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R., Group D.E.R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. // *Diabetes Care.* - 2014. - T. 37. - №1. - C. 31-38.

184. 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. - T. 40. - №9. - C. 1110-1112.

185. Marvin M.R., Morton T. Glycemic Control and Organ Transplantation. // *Journal of Diabetes Science and Technology.* - 2009. - T. 3. - №6. - C. 1365-1372.

186. Matricali G.A., Bammens B., Kuypers D., et al. High rate of Charcot foot attacks early after simultaneous pancreas–kidney transplantation. // *Transplantation.* - 2007. - T. 83. - №2. - C. 245-246.

187. McDonnell C.M., Donath S.M., Vidmar S.I., et al. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. // *Diabetes Technol Ther.* - 2005. - T. 7. - №2. - C. 253-263.

188. McKittrick I.B., Bogaert Y., Nadeau K., et al. Urinary matrix metalloproteinase activities: biomarkers for plaque angiogenesis and nephropathy in diabetes. // *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* - 2011. - T. 301. - №6. - C. F1326-F1333.

189. Medina-Polo J., Dominguez-Esteban M., Morales J.M., et al. Cardiovascular events after simultaneous pancreas-kidney transplantation. // *Transplant Proc.* - 2010. - T. 42. - №8. - C. 2981-2983.
190. Medina Polo J., Morales J.M., Blanco M., et al. Urological complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. // *Transplant Proc.* - 2009. - T. 41. - №6. - C. 2457-2459.
191. Mendes Mde F., Salgado J.T., de Ribamar Lima J., et al. Increased urinary cystatin C level is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney allograft recipients. // *Clin Biochem.* - 2015. - T. 48. - №7-8. - C. 546-549.
192. Misso M.L., Egberts K.J., Page M., et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. // *Cochrane Database Syst ReT.* - 2010. -. - №1. - C. CD005103.
193. Mix T.C., Kazmi W., Khan S., et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. // *Am J Transplant.* - 2003. - T. 3. - №11. - C. 1426-1433.
194. Mohan P., Safi K., Little D.M., et al. Improved patient survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant alone in patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal disease. // *Br J Surg.* - 2003. - T. 90. - №9. - C. 1137-1141.
195. Molnar M.Z., Czira M., Ambrus C., et al. Anemia Is Associated with Mortality in Kidney-Transplanted Patients—A Prospective Cohort Study. // *American Journal of Transplantation.* - 2007. - T. 7. - №4. - C. 818-824.
196. Molnar M.Z., Kovesdy C.P., Bunnapradist S., et al. Associations of pretransplant serum albumin with post-transplant outcomes in kidney transplant recipients. // *Am J Transplant.* - 2011. - T. 11. - №5. - C. 1006-1015.
197. Montero N., Webster A.C., Royuela A., et al. Steroid avoidance or withdrawal for pancreas and pancreas with kidney transplant recipients. // *Cochrane Database Syst ReT.* - 2014. - T. 9. -. - C. CD007669.



198. Morath C., Zeier M., Dohler B., et al. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. // J Am Soc Nephrol. - 2008. - T. 19. - №8. - C. 1557-1563.

199. Morrissey P.E., Shaffer D., Monaco A.P., et al. Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. // Archives of Surgery. - 1997. - T. 132. - №4. - C. 358-362.

200. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. // Diabetes Care. - 1999. - T. 22. - №6. - C. 951-959.

201. Naf S., Jose Ricart M., Recasens M., et al. Macrovascular events after kidney-pancreas transplantation in type 1 diabetic patients. // Transplant Proc. - 2003. - T. 35. - №5. - C. 2019-2020.

202. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. // Am J Kidney Dis. - 2002. - T. 39. - №2 Suppl 1. - C. S1-266.

203. Navarro-Gonzalez J.F., Mora-Fernandez C., Muros de Fuentes M., Garcia-Perez J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy. // Nat Rev Nephrol. - 2011. - T. 7. - №6. - C. 327-340.

204. Navarro X., Sutherland D.E., Kennedy W.R. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. // Ann Neurol. - 1997. - T. 42. - №5. - C. 727-736.

205. Ndip A., Lavery L., Boulton A.M. Diabetic Foot Disease in People with Advanced Nephropathy and Those on Renal Dialysis. // Current Diabetes Reports. - 2010. - T. 10. - №4. - C. 283-290.

206. Ndip A., Rutter M.K., Vileikyte L., et al. Dialysis Treatment Is an Independent Risk Factor for Foot Ulceration in Patients With Diabetes and Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease. // Diabetes Care. - 2010. - T. 33. - №8. - C. 1811-1816.

207. Neuvonen P.J., Niemi M., Backman J.T. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. // Clin Pharmacol Ther. - 2006. - T. 80. - №6. - C. 565-581.

208. New J.P., Aung T., Baker P.G., et al. The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. // *Diabet Med.* - 2008. - T. 25. - №5. - C. 564-569.

209. Niemczyk M. P., L. Ezetimibe in sirolimus-associated hyperlipidemia: to add or not to add to statins? // *Ann Transplant.* - 2011. - T. 16. - №3. - C. 132-134.

210. Nishikawa T., Edelstein D., Du X.L., et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. // *Nature.* - 2000. - T. 404. - №6779. - C. 787-790.

211. Nogare A.L., Joelsons G., Pedroso J.A., et al. Quantitative analyses of kidney injury molecule-1 messenger RNA in kidney transplant recipients with graft dysfunction. // *Transplant Proc.* - 2010. - T. 42. - №2. - C. 473-474.

212. Nogare A.L., Veronese F.T., Carpio T.N., et al. Kidney injury molecule-1 expression in human kidney transplants with interstitial fibrosis and tubular atrophy. // *BMC Nephrol.* - 2015. - T. 16. - C. 19.

213. Nordén G., Carlström J., Wramner L., Nyberg G. Macrovascular disease after simultaneous pancreas and kidney transplantation. // *Clin Transplant.* - 2004. - T. 18. - №4. - C. 372-376.

214. Obi Y., Hamano T., Ichimaru N., et al. Vitamin D deficiency predicts decline in kidney allograft function: a prospective cohort study. // *J Clin Endocrinol Metab.* - 2014. - T. 99. - №2. - C. 527-535.

215. Opdenakker G., Van den Steen P.E., Dubois B., et al. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology. // *Journal of Leukocyte Biology.* - 2001. - T. 69. - №6. - C. 851-859.

216. Orsenigo E., Fiorina P., Cristallo M., et al. Long-term survival after kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. // *Transplant Proc.* - 2004. - T. 36. - №4. - C. 1072-1075.

217. Ourahma S., Mercadal L., Tezenas du Montcel S., et al. Anemia in the period immediately following renal transplantation. // *Transplant Proc.* - 2007. - T. 39. - №5. - C. 1446-1450.

218. Ozdemir B.H., Ozdemir F.N., Demirhan B., Haberal M. TGF-beta1 expression in renal allograft rejection and cyclosporine A toxicity. // *Transplantation*. - 2005. - T. 80. - №12. - C. 1681-1685.
219. Pallet N., Thervet E., Timsit M.O. Angiogenic response following renal ischemia reperfusion injury: new players. // *Prog Urol*. - 2014. - T. 24 Suppl 1. -. - C. S20-25.
220. Palmer S.C., Navaneethan S.D., Craig J.C., et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. // *Cochrane Database Syst ReT*. - 2014. - T. 1. -. - C. CD005019.
221. Parikh C.R., Abraham E., Ancukiewicz M., et al. Urine IL-18 Is an Early Diagnostic Marker for Acute Kidney Injury and Predicts Mortality in the Intensive Care Unit. // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2005. - T. 16. - №10. - C. 3046-3052.
222. Parikh C.R., Jani A., Mishra J., et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. // *Am J Transplant*. - 2006. - T. 6. - №7. - C. 1639-1645.
223. Patton S.R., Clements M.A. Average Daily Risk Range as a Measure for Clinical Research and Routine Care. // *Journal of Diabetes Science and Technology*. - 2013. - T. 7. - №5. - C. 1370-1375.
224. Pearce I.A., Ilango B., Sells R.A., Wong D. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. // *Br J Ophthalmol*. - 2000. - T. 84. - №7. - C. 736-740.
225. Peng W., Chen J., Jiang Y., et al. Urinary fractalkine is a marker of acute rejection. // *Kidney Int*. - 2008. - T. 74. - №11. - C. 1454-1460.
226. Perrin P., Caillard S., Javier R.M., et al. Persistent Hyperparathyroidism Is a Major Risk Factor for Fractures in the Five Years After Kidney Transplantation. // *American Journal of Transplantation*. - 2013. - T. 13. - №10. - C. 2653-2663.
227. Perseghin G., Fiorina P., De Cobelli F., et al. Cross-sectional assessment of the effect of kidney and kidney-pancreas transplantation on resting left ventricular energy metabolism in type 1 diabetic-uremic patients: a phosphorous-31 magnetic

resonance spectroscopy study. // J Am Coll Cardiol. - 2005. - T. 46. - №6. - C. 1085-1092.

228. Petersen M.R., Vine A.K. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation. The University of Michigan Pancreas Transplant Evaluation Committee. // Ophthalmology. - 1990. - T. 97. - №4. - C. 496-500; discussion 501-492.

229. Petersen S.B., Nielsen F.S., Ribel U., et al. Comparison of the pharmacokinetics of three concentrations of insulin aspart during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in a pig model. // J Pharm Pharmacol. - 2013. - T. 65. - №2. - C. 230-235.

230. Pickup J.C., Sutton A.J. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. // Diabet Med. - 2008. - T. 25. - №7. - C. 765-774.

231. Pippias M., Stel T.S., Abad Diez J.M., et al. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2012 ERA-EDTA Registry Annual Report. // Clinical Kidney Journal. - 2015. - T. 8. - №3. - C. 248-261.

232. Pippin J., Kumar T., Stein A., et al. The contribution of podocytes to chronic allograft nephropathy. // Nephron Exp Nephrol. - 2009. - T. 111. - №1. - C. e1-10.

233. Pourmand G., Dehghani S., Rahmati M., et al. Does Hypertension remain after kidney transplantation? // Acta Med Iran. - 2015. - T. 53. - №5. - C. 298-301.

234. Prakash S., Agrawal S., Kumar S., Prasad N. Impact of vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphism association on acute renal allograft rejection. // Nephron. - 2015. - T. 129. - №2. - C. 91-96.

235. Priyadarshini P., Aggarwal S., Guleria S., et al. Short-term effects of renal transplantation on coronary artery calcification: A prospective study. // Saudi J Kidney Dis Transpl. - 2015. - T. 26. - №3. - C. 536-543.

236. Rajab A., Pelletier R.P., Henry M.L., Ferguson R.M. Excellent clinical outcomes in primary kidney transplant recipients treated with steroid-free maintenance immunosuppression. // Clin Transplant. - 2006. - T. 20. - №5. - C. 537-546.

237. Rajagopalan S., Dellegrottaglie S., Furniss A.L., et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). // *Circulation*. - 2006. - T. 114. - №18. - C. 1914-1922.

238. Ramsay R.C., Goetz F.C., Sutherland D.E., et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. // *N Engl J Med*. - 1988. - T. 318. - №4. - C. 208-214.

239. Reine T.M., Kolseth I.B., Meen A.J., et al. Effects of restoring normoglycemia in type 1 diabetes on inflammatory profile and renal extracellular matrix structure after simultaneous pancreas and kidney transplantation. // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2015. - T. 107. - №1. - C. 46-53.

240. Ritz E., Laville M., Bilous R.W., et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. // *Am J Kidney Dis*. - 2007. - T. 49. - №2. - C. 194-207.

241. Rodder S., Scherer A., Korner M., et al. Meta-analyses qualify metzincins and related genes as acute rejection markers in renal transplant patients. // *Am J Transplant*. - 2010. - T. 10. - №2. - C. 286-297.

242. Rodriguez L.M., Knight R.J., Heptulla R.A. Continuous glucose monitoring in subjects after simultaneous pancreas-kidney and kidney-alone transplantation. // *Diabetes Technol Ther*. - 2010. - T. 12. - №5. - C. 347-351.

243. Rosenlund S. H.T.W., Andersen S. et al. Effect of insulin pump treatment on albuminuria and kidney function in type 1 diabetes. // *Diabetologia*. - 2014. - T. 57. - №Supplement 1. - C. 150.

244. Rosner M.H. O., M. Biomarker in renal disease. Chapter 6. Biomarker in kidney transplantation. -: Nova science Publisher inc; 2008.

245. Ryan E.A., Shandro T., Green K., et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. // *Diabetes*. - 2004. - T. 53. - №4. - C. 955-962.

246. Sarno G., Daniele G., Tirabassi G., et al. The impact of vitamin D deficiency on patients undergoing kidney transplantation: focus on cardiovascular, metabolic, and endocrine outcomes. // *Endocrine*. - 2015. -. -. -.

247. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 2007. - T. 27. - №11. - C. 2302-2309.

248. Schiller A., Gadalean F., Schiller O., et al. Vitamin D Deficiency—Prognostic Marker or Mortality Risk Factor in End Stage Renal Disease Patients with Diabetes Mellitus Treated with Hemodialysis—A Prospective Multicenter Study. // *PLoS ONE*. - 2015. - T. 10. - №5. - C. e0126586.

249. Schmekal B., Biesenbach G., Janko O. Impact of kidney transplantation on glycemic control and cardiovascular risk factors in insulin-treated diabetic patients receiving cyclosporine: a longitudinal study. // *Transplant Proc*. - 2004. - T. 36. - №10. - C. 3012-3015.

250. Shin D.H., Kim E.J., Lee S., et al. Early-Onset Graft Pyelonephritis Is Predictive of Long-Term Outcome of Renal Allografts. // *Tohoku J Exp Med*. - 2015. - T. 236. - №3. - C. 175-183.

251. Shirali A.C., Bia M.J. Management of Cardiovascular Disease in Renal Transplant Recipients. // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. - 2008. - T. 3. - №2. - C. 491-504.

252. Siegelaaar S.E., Holleman F., Hoekstra J.B., DeVries J.H. Glucose variability; does it matter? // *Endocr ReT*. - 2010. - T. 31. - №2. - C. 171-182.

253. Siegelaaar S.E., Kilpatrick E.S., Rigby A.S., et al. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. // *Diabetologia*. - 2009. - T. 52. - №10. - C. 2229-2232.

254. Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T., et al. Elevated Urinary IL-18 Levels at the Time of ICU Admission Predict Adverse Clinical Outcomes. // *Clin J Am Soc Nephrol*. - 2010. - T. 5. - №8. - C. 1497-1505.

255. Singh D.K., Winocour P., Farrington K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire. // *Nat Rev Endocrinol*. - 2011. - T. 7. - №3. - C. 176-184.

256. Smets Y.F., de Fijter J.W., Ringers J., et al. Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation. // *Kidney Int.* - 2004. - T. 66. - №5. - C. 2070-2076.

257. Solders G., Tyden G., Persson A., Groth C.G. Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. // *Diabetes.* - 1992. - T. 41. - №8. - C. 946-951.

258. Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C., et al. Banff '05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nephropathy ('CAN'). // *American Journal of Transplantation.* - 2007. - T. 7. - №3. - C. 518-526.

259. Song L., Xue L., Yu J., et al. Kidney injury molecule-1 expression is closely associated with renal allograft damage. // *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* - 2013. - T. 13. - №3. - C. 170-174.

260. Sozio S.M., Armstrong P.A., Coresh J., et al. Cerebrovascular disease incidence, characteristics, and outcomes in patients initiating dialysis: the choices for healthy outcomes in caring for ESRD (CHOICE) study. // *Am J Kidney Dis.* - 2009. - T. 54. - №3. - C. 468-477.

261. Stein E.M., Cohen A., Freeby M., et al. Severe vitamin D deficiency among heart and liver transplant recipients. // *Clin Transplant.* - 2009. - T. 23. - №6. - C. 861-865.

262. Steineck I., Cederholm J., Eliasson B., et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. // *BMJ.* - 2015. - T. 350. -. - C. h3234.

263. Stevens L.A., Schmid C.H., Greene T., et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. // *Kidney International.* - 2009. - T. 75. - №6. - C. 652-660.

264. Suh S., Kim J.H. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? // *Diabetes & Metabolism Journal.* - 2015. - T. 39. - №4. - C. 273-282.

265. Tancredi D.J., Butani L. Pretransplant serum albumin is an independent predictor of graft failure in pediatric renal transplant recipients. // J Pediatr. - 2014. - T. 164. - №3. - C. 602-606.

266. Tavakoli M., Mitu-Pretorian M., Petropoulos I.N., et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation. // Diabetes. - 2013. - T. 62. - №1. - C. 254-260.

267. Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M., et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). // Am J Kidney Dis. - 2008. - T. 52. - №3. - C. 519-530.

268. Thrailkill K.M., Moreau C.S., Cockrell G.E., et al. Disease and gender-specific dysregulation of NGAL and MMP-9 in type 1 diabetes mellitus. // Endocrine. - 2010. - T. 37. - №2. - C. 336-343.

269. Tojo A., Asaba K., Onozato M.L. Suppressing renal NADPH oxidase to treat diabetic nephropathy. // Expert Opin Ther Targets. - 2007. - T. 11. - №8. - C. 1011-1018.

270. Trzcinska M. Kidney Transplantation - New Perspectives. Chapter 13 Transforming Growth Factor-Beta in Kidney Transplantation: A Double-Edged Sword By Caigan Du. -: CC BY-NC-SA 3.0 license; 2011.

271. Tsai A.G., Wadden T.A. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. // Ann Intern Med. - 2005. - T. 142. - №1. - C. 56-66.

272. Tuttle K.R., Short R.A. Longitudinal Relationships among Coronary Artery Calcification, Serum Phosphorus, and Kidney Function. // Clin J Am Soc Nephrol. - 2009. - T. 4. - №12. - C. 1968-1973.

273. Ulbig M., Kampik A., Thureau S., et al. Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. // Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. - 1991. - T. 229. - №3. - C. 242-245.



274. Valabhji J. Immunosuppression therapy posttransplantation can be associated with a different clinical phenotype for diabetic Charcot foot neuroarthropathy. // *Diabetes Care*. - 2011. - T. 34. - №8. - C. e135-e135.

275. van den Berg T.J. B., H., Vriesendorp T.M., Surachno J.S., DeVries J.H. No apparent impact of increased post-operative blood glucose levels on clinical outcome in kidney transplant recipients. // *Clin Transplant*. - 2009. - T. 23. - №2. - C. 256-263.

276. van Timmeren M.M., Vaidya T.S., van Ree R.M., et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. // *Transplantation*. - 2007. - T. 84. - №12. - C. 1625-1630.

277. Vanrenterghem Y. Anemia after kidney transplantation. // *Transplantation*. - 2009. - T. 87. - №9. - C. 1265-1267.

278. Wagrowska-Danilewicz M., Danilewicz M. Aberrant tubulointerstitial immunoexpression of matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9 and tissue inhibitor of matrix proteinase-2 (TIMP-2) in acute cellular rejection of human renal allograft. // *Pol J Pathol*. - 2008. - T. 59. - №4. - C. 189-194.

279. Wang Q., Klein R., Moss S.E., et al. The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. // *Ophthalmology*. - 1994. - T. 101. - №6. - C. 1071-1076.

280. Wiesbauer F., Heinze G., Regele H., et al. Glucose Control is Associated With Patient Survival in Diabetic Patients After Renal Transplantation. // *Transplantation*. - 2010. - T. 89. - №5. - C. 612-619.

281. Woeste G., Wullstein C., Pridohl O., et al. Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. // *Transpl Int*. - 2003. - T. 16. - №2. - C. 128-132.

282. Yang Y., Hodgin J.B., Afshinnia F., et al. The two kidney to one kidney transition and transplant glomerulopathy: a podocyte perspective. // *J Am Soc Nephrol*. - 2015. - T. 26. - №6. - C. 1450-1465.

283. Yosipovitch G., Yarnitsky D., Mermelstein T., et al. Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy. // *Muscle Nerve*. - 1995. - T. 18. - №7. - C. 768-771.

284. Young B.Y., Gill J., 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. - T. 4. - №4. - C. 845-852.

285. Zech J.C., Trepsat D., Gain-Gueugnon M., et al. Ophthalmological follow-up of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation. // *Diabetologia*. - 1991. - T. 34 Suppl 1. -. - C. S89-91.

286. Zehr P.S., Milde F.K., Hart L.K., Corry R.J. Pancreas transplantation: assessing secondary complications and life quality. // *Diabetologia*. - 1991. - T. 34 Suppl 1. -. - C. S138-140.

287. Zhang P.L., Rothblum L.I., Han W.K., et al. Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. // *Kidney International*. - 2008. - T. 73. - №5. - C. 608-614.

288. Zhang X., Chen C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy. // *Endocrine*. - 2012. - T. 41. - №3. - C. 398-409.

289. Zhang Z.-X., Shek K., Wang S., et al. Osteopontin expressed in tubular epithelial cells regulates NK cell-mediated kidney ischemia reperfusion injury. // *The Journal of Immunology*. - 2010. - T. 185. - №2. - C. 967-973.

290. Zhao Y.G., Shi B.Y., Qian Y.Y., et al. Clinical significance of monitoring serum level of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute kidney allograft rejection. // *Transplant Proc*. - 2015. - T. 47. - №2. - C. 319-322.

291. Chhabra D., Grafals M., Skaro A.I., et al. Impact of Anemia after Renal Transplantation on Patient and Graft Survival and on Rate of Acute Rejection. // *Clin J Am Soc Nephrol*. - 2008. - T. 3. - №4. - C. 1168-1174.

292. Garcia Barrado F., Kuypers D.R., Matricali G.A. Charcot neuroarthropathy after simultaneous pancreas-kidney transplantation: risk factors, prevalence, and outcome. // *Clin Transplant*. - 2015. - T. 29. - №8. - C. 712-719.

293. Kasiske B.L., Anjum S., Shah R., et al. Hypertension after kidney transplantation. // *Am J Kidney Dis.* - 2004. - T. 43. - №6. - C. 1071-1081.
294. Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Herberth J. Bone disease after renal transplantation. // *Nat Rev Nephrol.* - 2010. - T. 6. - №1. - C. 32-40.
295. Pourmand G., Dehghani S., Rahmati M.R., et al. Does hypertension remain after kidney transplantation? // *Acta Med Iran.* - 2015. - T. 53. - №5. - C. 297-300.
296. Robertson R.P., Davis C., Larsen J., et al. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. // *Diabetes Care.* - 2006. - T. 29. - №4. - C. 935.
297. Uysal E., Yuzbasioglu M.F., Bakir H., et al. Increase in Body Mass Index After Renal Transplantation. // *Transplant Proc.* - 2015. - T. 47. - №5. - C. 1402-1404.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С СД1 В СТАДИИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

