

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(директор – академик РАН Дедов И.И.)

**Научный руководитель:** **Шамхалова Минара Шамхаловна**

доктор медицинских наук

**Научный консультант:** **Мойсюк Ян Геннадьевич**

доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Бобкова Ирина Николаевна**

зав. научно-исследовательским отделом нефрологии Научно-исследовательского Центра, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени Сеченова Минздрава России, доктор медицинских наук

**Валеева Фарида Вадутовна**

доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России

**Ведущее учреждение:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 [Шестакова М.В., 2009]. 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 [Krolewski A.S., 2015]. 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%, 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 [Бикбов Б.Т., Томилина Н.А., 2014]. 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 [Young B.Y., 2009]. 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 [Giannarelli R., 2005], регресс атеросклероза коронарных артерий [Jukema J.W., 2002], улучшение фракции выброса левого желудочка, восстановление проводимости нервной ткани [Tavakoli M., 2013], уменьшение симптомов гастропареза [Gaber A.O., 1991], снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии [Morath C., 2008]. Тем не менее, 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 (применение помповой инсулинотерапии и ТП), 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 [Halfon M., 2015], 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 оценке 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 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 СД1 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 СД 1 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 СД1 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.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. 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.

### **Внедрение полученных результатов**

Результаты работы внедрены в практику клинической работы отделения диабетической нефропатии и гемодиализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Апробация диссертации**

Основные положения работы доложены и обсуждены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России 02 ноября 2015г.

### **Публикации**

Общее количество печатных работ 23. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 3 входят в перечень отечественных рецензируемых журналов,

рекомендуемых для публикации основных результатов диссертаций. 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.).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, приложение. Список литературы включает 297 источников (21 отечественных и 276 зарубежных). Работа иллюстрирована 13 таблицами и 34 рисунками.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена 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). В исследование было включено 76 больных из них: 41 пациент с СД1 после проведенной изолированной ТП (группа 1, включала 21 пациента на ППИИ, и 20 человек на МИИ – группа 2), 20 человек после успешно-проведенной СТПЖиП (3-я группа), группа контроля из 15 человек с длительным течением СД1 без наличия ДН (4-я группа).

Критерии включения в исследование: пациенты с СД1 после изолированной ТП или СТПЖиП по поводу ТПН; возможность осуществлять регулярный самоконтроль не менее 4 раз в сутки и следовать рекомендациям по коррекции инсулинотерапии; возможность регулярно осуществлять замену инфузионной системы не менее 1 раза в 4 суток (в группе пациентов на ППИИ).

Критерии исключения пациентов из исследования: пациенты с СД 2 после изолированной ТП или СТПЖиП по поводу ТПН; наличие острого отторжения и потери

функции трансплантата; 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.); выраженное снижение зрения, затрудняющее управление помпой, подсчет углеводов пищи, самоконтроль, набор доз, в том числе, вследствие диабетической ретинопатии; наличие психического заболевания или состояния, препятствующего обучению или способное привести к неадекватному поведению, состояния, требующие ухода.

### **Дизайн исследования**

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. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

### *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. 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). Забор крови на все исследования проводился из кубитальной вены строго натощак. Для оценки компенсации углеводного обмена определялся уровень HbA1c методом жидкостной ионообменной хроматографии под низким давлением на анализаторе «Diastat» («BioRad», США) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике.

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле СКД-EPI. 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). Суточное мониторирование АД выполнялось с помощью портативного аппарата MEDITACHE ABPM 04 (Gedeon Richter, Венгрия). Для оценки углеводного обмена в течение суток проводился непрерывный мониторинг глюкозы с использованием системы «iPRO2» (Medtronic, США). Вариабельность гликемии была рассчитана по программе EASY GV [<http://www.phc.ox.ac.uk/research/diabetes/software/easygv>].

#### *Специальные методы исследования*

Всем пациентам, включенным в исследование, были определены основные биомаркеры дисфункции почечного трансплантата с помощью стандартных наборов фирм: eBioscience - TGF-  $\beta$ 1 (сыворотка), MMP-9, VEGF-A (сыворотка), 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  $+4^{\circ}\text{C}$ . Исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ (зав. Лабораторией - Ильин А.В.).

#### *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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Клиническая характеристика обследованных больных с СД 1 (ТП на ППИИ и МИИ), СТПЖиП и лиц без ДН представлена в табл. 1.



**Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов 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	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]	-
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, n (%)	12 (57)	12(60)	12(60)	1 (6,6)
гастроинтестинальная форма, n (%)	7(33,3) *	13(65)	11(55)	-
урогенитальная форма	4(19) *	13(65)	5(25)	-
нераспознавание гипогликемий, n (%)	12(56,4)	14(70)	-	3(20)
ИБС, n (%)	2(9,5)	5(25)	1 (5)	-
HbA <sub>1c</sub> , %	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]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	70[57;82] <sup>∞</sup>	65[50;86] <sup>∞</sup>	87,6[70;94,4] <sup>§</sup>	112[103,6;109]
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]
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]
Фосфор, ммоль/л	1,1[1,0; 1,3]	1,15[0,9; 1,3]	1,2[1,1;1,3] <sup>∞</sup>	1,1[09;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; 139,4]	72,4[52,5;133,5]	78[62,3;73,5]	41,8[37,8;42,1]
Витамин D, нмоль/л	9,2[7,3;12]	11[7;12,7]	11,6[7,3;12,5]	-
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]
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n(%)	20(95,2) <sup>∞</sup>	20(100) <sup>∞</sup>	20(100) <sup>∞</sup>	4(26,6)
Остеопороз/Остеопения,n	12/9	12/8	13/7	-

\* p&lt;0,0125 при сравнении группы 1 с группой 2

# p&lt;0,0125 при сравнении группы 1 или 2 с группой 3

∞ p&lt;0,0125 при сравнении группы 1 или 2 с группой 4

§ p&lt;0,0125 при сравнении группы 3 с группой 4

Поправка Бонферони (p&lt;0,0125 при сравнении 4-х групп)

Пациенты, включенные в исследование, демонстрировали длительное течение неконтролируемого СД 1, некомпенсированный углеводный обмен на всем его протяжении заболевания, 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.

Все четыре группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности основного заболевания. Уровень СКФ у пациентов после перенесенной трансплантации в основном соответствовал ХБП 2 ст., но был значимо ниже в сравнении с группой без ДН. Альбуминурия также не различалась в первых трех группах (в основном категория А1). Все пациенты после трансплантации получали 3-х компонентную иммуносупрессивную терапию, антиагрегантную и антигипертензивную терапию (преимущественно из группы иАПФ и БРА), гиполипидемическую терапию.

Доноры в группе СТПЖиП являлись практически «идеальными» с диагностированной смертью головного мозга и наименьшим периодом холодовой ишемии трансплантата со средним возрастом 29 лет. Все пациенты были совместимы по системе АВ0. У всех выявлена отрицательная проба (кросс-матч), три группы пациентов не отличались по количеству несовпадений HLA-антигенов (мисс-матч). Данные представлены в табл. 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

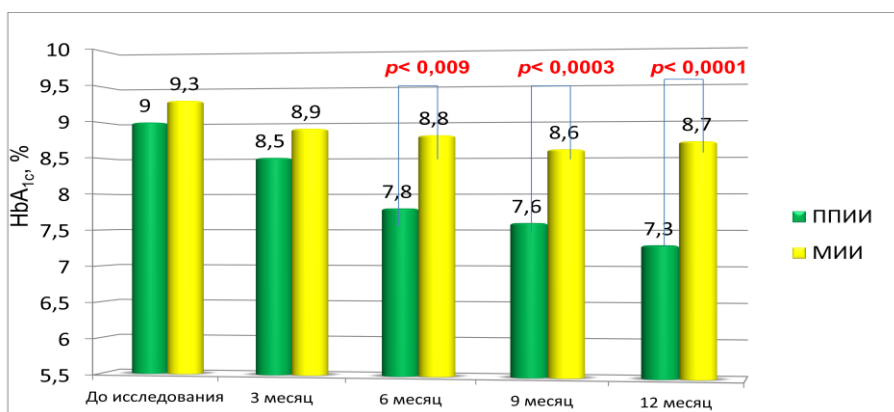
<sup>#</sup> p<0,016 при сравнении группы 1 или 2 с группой 3

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

## Оценка метаболических гемодинамических, гормональных факторов у больных СД1 после ТП при различных режимах инсулинотерапии и у больных СД1 после СТПЖиП

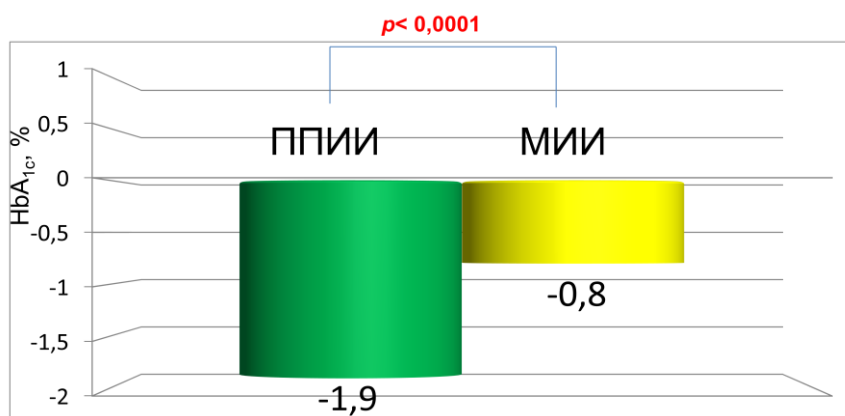
### *Компенсация углеводного обмена у пациентов после изолированной трансплантации почки с использованием различных режимов инсулинотерапии*

Обе группы пациентов после перенесенной изолированной ТП (до перевода части пациентов на помповую инсулинотерапию при отсутствии противопоказаний) не отличались между собой по степени компенсации углеводного обмена. Различия в уровне гликогемоглобина стали значимыми через 6 месяцев, оставаясь стабильными до конца исследования.



**Рисунок 1. Динамика HbA1c в группе пациентов после трансплантации почки на различных режимах инсулинотерапии.**

Абсолютное снижение уровня HbA1c в контрольные сроки было более выраженным в группе ППИИ, чем в группе на МИИ, начиная с 3 месяца (рисунок 2).



**Рисунок 2. Абсолютное снижение HbA1c (Дельта) в зависимости от вида инсулинотерапии (12 месяцев).**

За время наблюдения за пациентами 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 особенно опасных ночных гипогликемий (сопровождающиеся снижением порога

адреналинового ответа и контррегуляторной реакции гормона роста) в течение месяца в группе на ППИИ этот показатель был значимо ниже в сравнении с группой МИИ (таблице 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]
	Средней тяжести	3 [3;4] *	5,5 [4;8]
	Ночные	1[0;1] *	1[1;3]
12	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 сердечно-сосудистых 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.

При оценке вариабельности гликемии отмечалась значимая статистическая достоверность различий в группах. В группе на ППИИ были практически достигнуты целевые показатели. Следует особенно отметить в этом ряду показатели, прогнозирующие риск развития тяжелых гипогликемий (LI, LBG1), поскольку большинство пациентов обеих групп имели проблемы с распознаванием «гипо». Данные представлены в таблице 4.

**Таблица 4. Сравнение параметров вариабельности гликемии у больных с СД 1 и 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) <sup>2</sup> /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]

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.

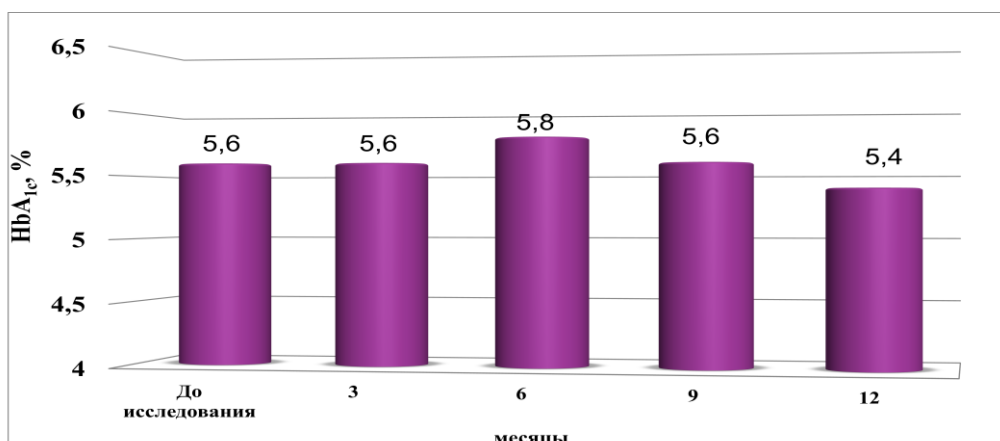
\* p<0,05 при сравнении группы 1 с группой 2

Уменьшение вариабельности гликемии можно рассматривать как одну из терапевтических целей при лечении СД, поскольку данный показатель считается предиктором диабетических осложнений, обеспечивающим действие окислительного стресса, хронического воспаления, дисфункции эндотелия на сосудистую стенку.

Таким образом, режим ППИИ с помощью инсулинового дозатора у пациентов с СД1 после трансплантации почки приводит к более эффективному контролю гликемии, значимому уменьшению вариабельности гликемии и частоты гипогликемий в сравнении с МИИ.

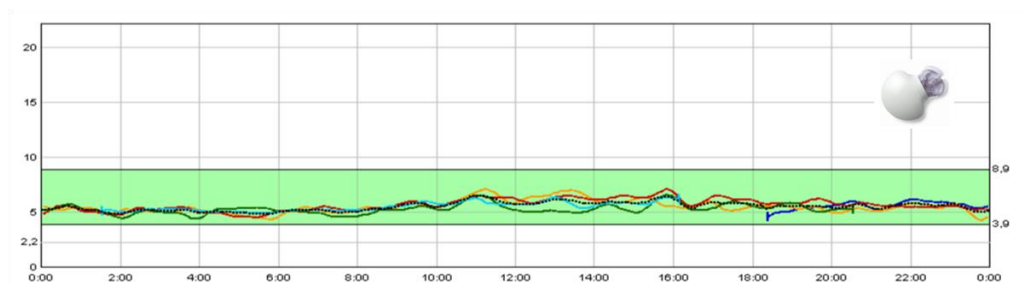
### ***Компенсация углеводного обмена у пациентов после проведенной СТПЖиП***

Средний уровень HbA<sub>1c</sub> в группе СТПЖиП на момент включения составил 5,6% и в течение 12 месяцев наблюдения был в пределах целевых значений (рисунок 3).



**Рисунок 3. Динамика HbA<sub>1c</sub> 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. 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 4)



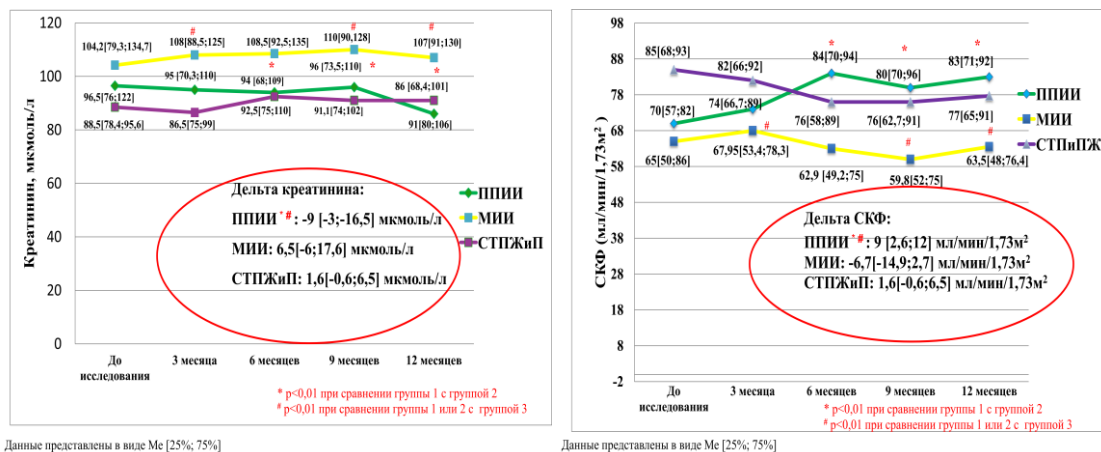
**Рисунок 4. Пример непрерывного мониторингирования гликемии в течение 6 дней с помощью системы «iPRO2» у пациента с СТПЖиП.**

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.

### ***Состояние функции почек у пациентов после ТП и СТПЖиП.***

В период начала наблюдения средний уровень креатинина достоверно не различался между тремя группами пациентов, однако, начиная с шестого месяца, этот показатель был значимо выше в группе пациентов с ТП на МИИ в сравнении с группами ППИИ и СТПЖиП. При вычислении дельты креатинина и СКФ получена значимая разница между данными показателями в группах пациентов на помповой инсулинотерапии в сравнении с МИИ и СТПЖиП (рисунок 5).



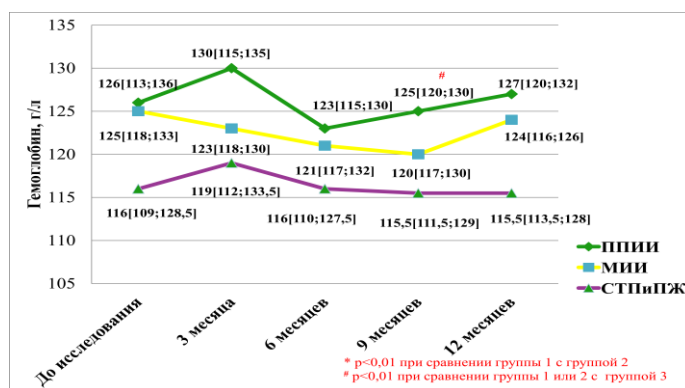
**Рисунок 5. Сравнение значений креатинина и СКФ (СКД-ЕРІ) у трансплантированных пациентов с СД1 (МЕ [25;75]).**

У 4-х пациентов группы СТПЖиП и 4-х после ТП в ближайшие сроки после операции была обнаружена микроальбуминурия (вероятно, связанная с качеством донорского материала) 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 в течение всего периода наблюдения.

Результаты исследования свидетельствуют о важной роли контроля гликемии (как в случае пациентов на ППИИ) для формирования благоприятного почечного прогноза (снижение креатинина и повышение СКФ).

### *Анемия у пациентов после ТП и СТПЖиП*

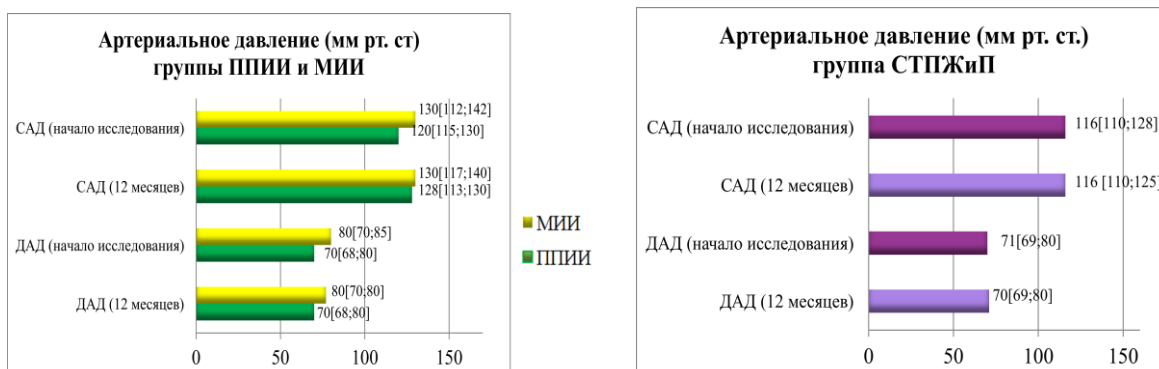
Умеренная анемия различного генеза, связанная с алиментарным фактором, обширным хирургическим вмешательством на ЖКТ, приемом иммуносупрессивных препаратов и др., наблюдалась преимущественно в группе пациентов с СТПЖиП и на 9 месяце наблюдения достигла достоверной разницы с группой пациентов с изолированной ТП на помповой инсулинотерапии (рисунок 6).



**Рисунок 6. Динамика уровня гемоглобина сыворотки крови у трансплантированных пациентов (МЕ [25;75]).**

### *Артериальная гипертензия у пациентов после ТП и СТПЖиП.*

У 33,3% и 35% пациентов в обеих группах непосредственно после проведения оперативного вмешательства (ТП) отмечена нормализация АД в пределах целевых значений (по данным СМАД) без приема антигипертензивной терапии. Полученные результаты согласуются с данными большинства исследований, показавших высокую распространенность АГ в первые три месяца после пересадки почки. В группе пациентов с СТПЖиП показатели АД были лучше - нормализация у 75% без приема антигипертензивной терапии (рисунок 7). 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).

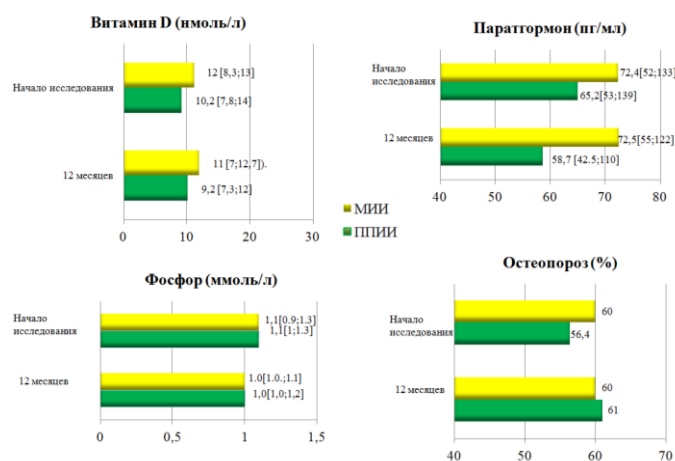


**Рисунок 7. Динамика уровня АД у трансплантированных пациентов (МЕ [25;75]).**

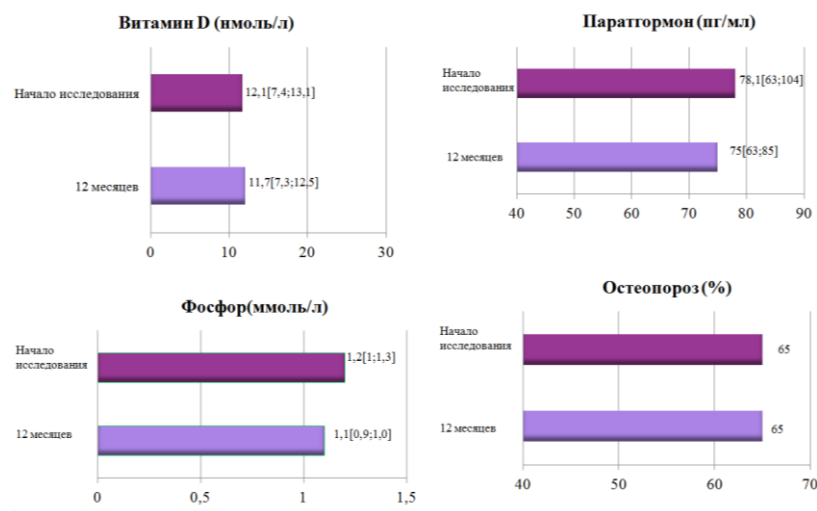


### ***Минерально-костные нарушения у пациентов после ТП и СТПЖиП.***

У всех пациентов всех 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. Аналогичные результаты были получены во 2-й группе: 60% - выраженный остеопороз и в 40% - остеопения. В ходе нашего обследования у 65% (13) пациентов с СТПЖиП зарегистрирован остеопороз, в 35% случаев остеопения. 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. Уровень фосфора, ПТГ, кальция у трансплантированных пациентов после операции нормализовались и оставались стабильными в контрольные сроки на фоне проводимой терапии без значимых различий между группами. Во всех трех группах сохранялся дефицит витамина D (рисунки 8 и 9).



**Рисунок 8. Показатели минерально-костного обмена у пациентов после ТП на различных режимах инсулинотерапии (МЕ [25;75], %).**



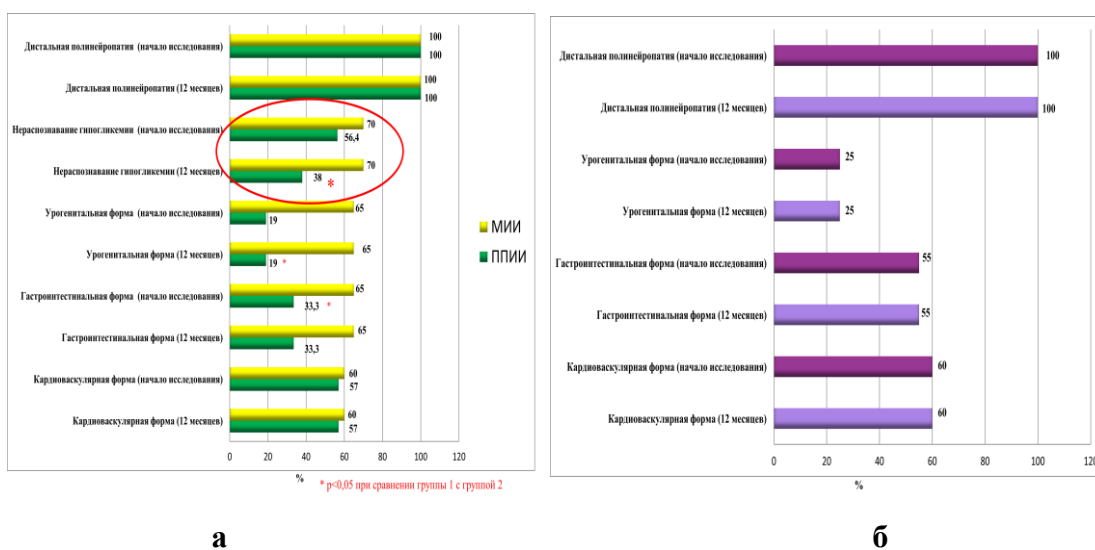
**Рисунок 9. Показатели минерально-костного обмена у пациентов после СТПЖиП (МЕ [25;75], %).**

## Оценка динамики поздних осложнений у больных СД1 после ТП при различных режимах инсулинотерапии и у больных СД1 после СТПЖиП

### *Диабетическая нейропатия у пациентов после ТП и СТПЖиП.*

По результатам обследования пациентов выявлялись различные формы автономной диабетической нейропатии. В ходе исследования улучшилось распознавание «типо» в группе ППИИ. Дистальная нейропатия была зарегистрирована у пациентов в трех группах и составила 100%.

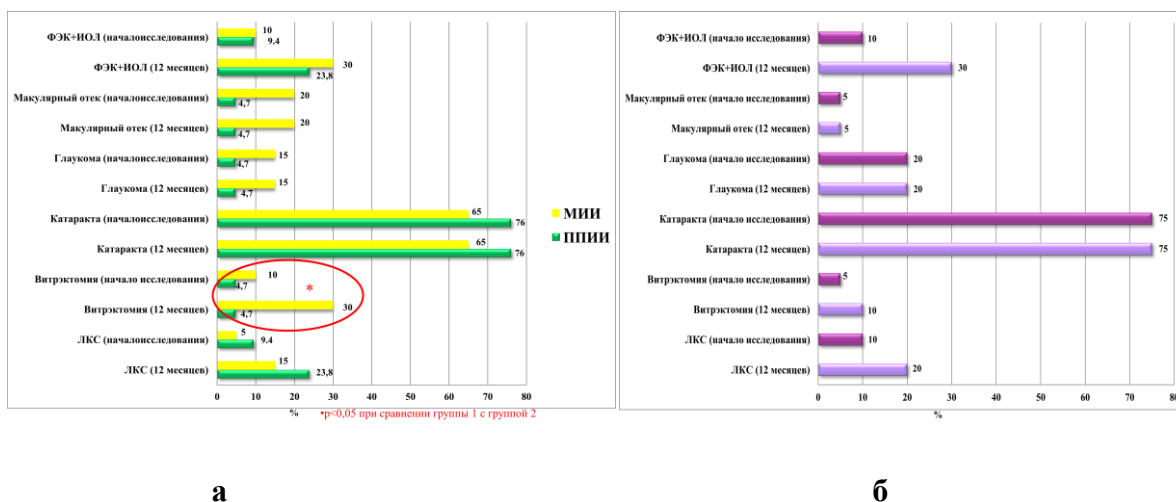
В группе СТПиПЖ, оценивая, динамику за период наблюдения, регресса данных осложнений зафиксировано не было (рисунок 10).



**Рисунок 10. Частота различных форм нейропатии у пациентов после ТП на различных режимах инсулинотерапии (а) и у пациентов после СТПЖиП (б), %.**

### *Состояние органа зрения у пациентов после ТП и СТПЖиП.*

При оценке распространенности диабетических микроангиопатий, пациенты не различались по частоте встречаемости диабетической ретинопатии. Следует отметить, в группах после трансплантации преобладала терминальная стадия пролиферативной ретинопатии. При сравнении группы пациентов после ТП на различных режимах инсулинотерапии было отмечено, что оперативные вмешательства на глазном дне проводились чаще у пациентов на МИИ, нежели на помповой инсулинотерапии ( $p < 0,05$ ). При обследовании пациентов группы СТПЖиП у 6 человек проведена ФЭК+ИОЛ, и в 10% витрэктомия по поводу тракционной отслойки сетчатки (рисунок 11).



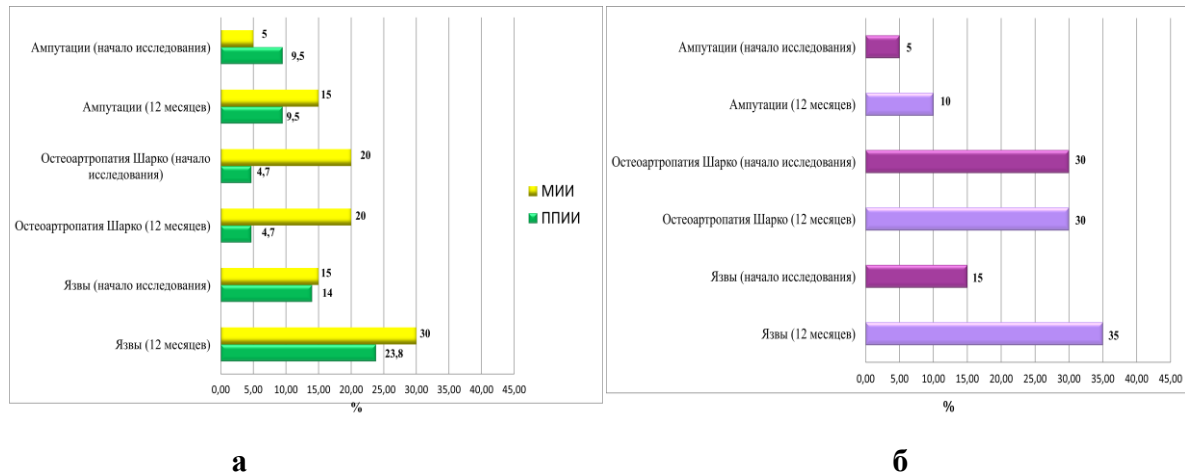
**Рисунок 11. Частота патологии органа зрения у пациентов после ТП на различных режимах инсулинотерапии (а) и у пациентов после СТПЖиП (б), %.**

***Синдром диабетической стопы у пациентов после ТП и СТПЖиП.***

Проявления СДС преимущественно преобладали у пациентов группы 2 и СТПЖиП по сравнению с группой на помповой инсулинотерапии, однако не достигали статистической разницы (45% vs 28,5%,  $p=0,22$ ). Язвенные дефекты были сопоставимы в трех группах (23,5 % vs 30%, и 35%  $p=0,46$ ), 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) и в группе 3 – у 6 человек (острая стадия – 2 человека, обострение хронической стадии – 2 человека, хроническая стадия – 2 пациента).

Все пациенты с проявлениями синдром диабетической стопы были проконсультированы в условиях ФГБУ» ЭНЦ специалистами отделения «диабетическая стопа» с назначением адекватной терапии. Следует отметить, что иммуносупрессия влияет на заживление язвенных дефектов и меняет клиническую картину воспаления при остеоартропатии Шарко, затрудняя диагноз.

По поводу гангренов пальцев стопы, в послеоперационный период, ампутации были проведены пациентам в 9,5% случаев в 1-й группе и 15% во второй, а также в 5% случаев в третьей группе при отсутствии значимой статистической разницы, а также у 2-х пациентов по поводу развившейся флегмоны подошвенной поверхности правой стопы была проведена хирургическая обработка гнойного очага и пластика местными тканями (рисунок 12).

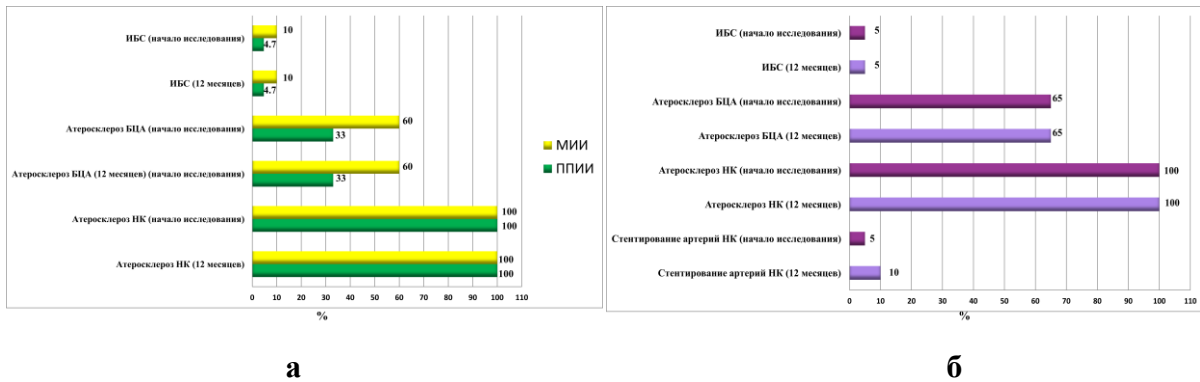


**Рисунок 12. Частота синдрома диабетической стопы у пациентов после ТП на различных режимах инсулинотерапии (а) и у пациентов после СТПЖиП (б), %.**

***Диабетическая макроангиопатия у пациентов после ТП и СТПЖиП.***

В ходе обследования не отмечена динамика частоты ИБС и поражения периферических артерий у лиц после ТП и СТПЖиП. Состояние периферического кровотока в дотрансплантационный период у 90% пациентов, включенных в исследование, не определялось, что затрудняет оценку влияния успешной ТП на фоне различных режимов инсулинотерапии так и влияния успешной трансплантации ПЖ на течение макроангиопатии. Согласно нашим данным, нестенозирующее атеросклеротическое поражения брахиоцефальных артерий отмечено в 33-65% случаев, в 100% атеросклеротическое поражение нижних конечностей, медиакальциноз в 65% (рисунок 14). 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 артерии справа)

У пациентов группы СТПЖиП выявлен нестенозирующий атеросклероз (у 85%), медиакальциноз (65%), стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (15%), нестенозирующего поражения брахиоцефальных артерий (у 65%). У двух пациентов в группе СТПЖиП в посттрансплантационном периоде выполнена баллонная ангиопластика и эндопротезирование магистральных артерий нижних конечностей. (рисунок 13).



**Рисунок 13. Частота макроангиопатии у пациентов после ТП на различных режимах инсулинотерапии (а) и у пациентов после СТПЖиП (б), %.**

### **Оценка ранних маркеров дисфункции почечного трансплантата у пациентов с СД1 после трансплантации почки и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы**

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 прогнозирования отторжения нефротрансплантата. В нашем исследовании была проведена оценка ранних маркеров дисфункции почечного трансплантата у пациентов с СД1 после ТП на различных режимах инсулинотерапии и СТПЖиП по сравнению с контрольной группой пациентов с длительным анамнезом СД1 без ДН. Были проанализированы маркеры гломерулярного и тубулярного повреждения, продукты обмена внеклеточного матрикса, факторы роста и иммуновоспалительные факторы в разных группах трансплантированных пациентов через 9 месяцев исследования (таблица 5).

**Таблица 5. 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 (СД1 без ДН) n=15
TGF b1 (кровь, пг/мл)	32999[24514;3917]	24473[21752;33330]	25139[11367;2862]	26986[17347;4266]
VEGF A (кровь, пг/мл)	471,9[296;530,6] <sup>#</sup>	407,6[301,6;522,2] <sup>#</sup>	226,6[177,8;367,4]	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)	17,83[17,32;18,36]	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

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

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

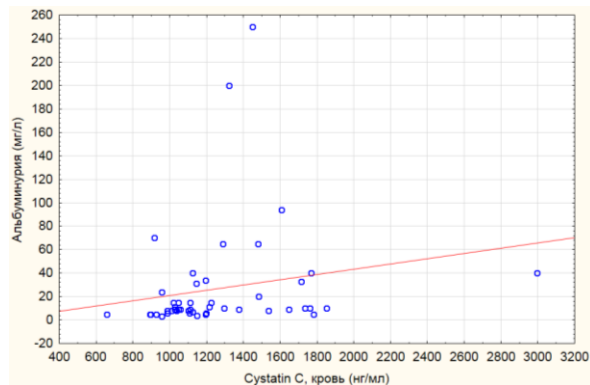
§ p<0,0125 при сравнении группы 3 с группой 4

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

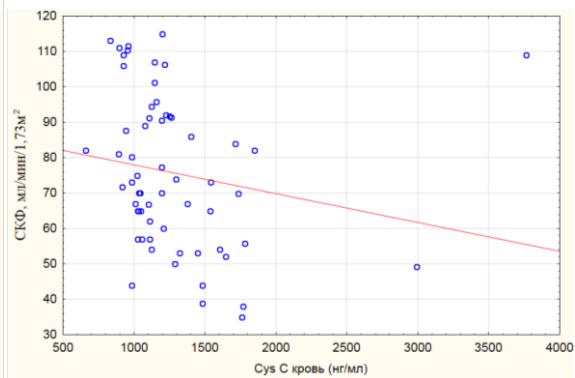
Несмотря на успешно проведенную СТПЖиП, в данной группе пациентов, как и в группе пациентов после изолированной ТП, выявлено значимое повышение маркеров почечной дисфункции (цистатин С, NGAL, пододин, остеопонтин) в сравнении с контрольной группой (пациенты с длительным течением СД1 без ДН). Эугликемия, 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.

Определен высокий уровень и отрицательная связь цистатина С крови с СКФ ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 14) и положительная с альбуминурией ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 15), а также прямая связь пододина мочи - с креатинином крови ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 16)

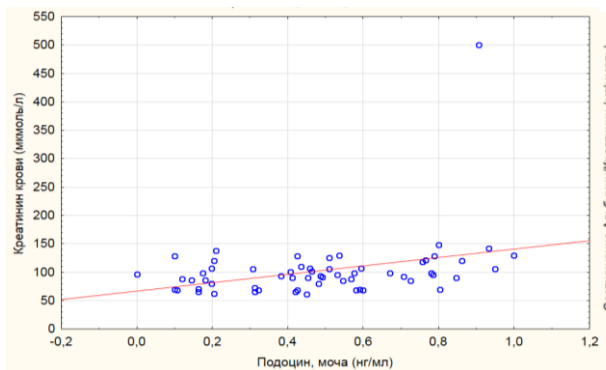
и NGAL - с альбуминурией ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 17) у реципиентов, что отражает персистирующий процесс повреждения микроструктур трансплантата почки при клинически стабильной функции.



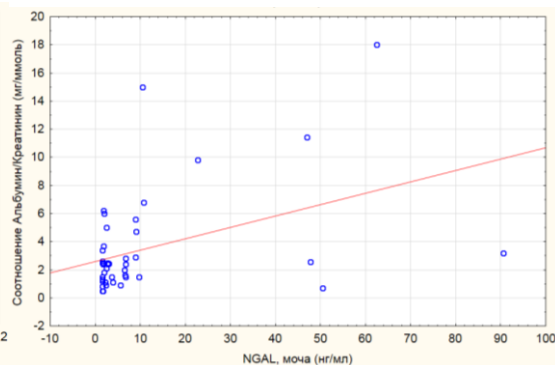
**Рисунок 14. Взаимосвязь Cys C крови и альбуминурии.**



**Рисунок 15. Взаимосвязь Cys C крови и СКФ.**



**Рисунок 16. Взаимосвязь подоцина с уровнем креатинина крови.**



**Рисунок 17. Взаимосвязь NGAL с соотношением Альбумин/Креатинин.**

## 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 минерально-костного 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 с альбуминурией ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ), а также прямая связь подоцина мочи - с креатинином крови ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) и NGAL мочи с альбуминурией ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ) у реципиентов, отражают персистирующий процесс повреждения микроструктур трансплантата почки при клинически стабильной функции.

### **Практические рекомендации**

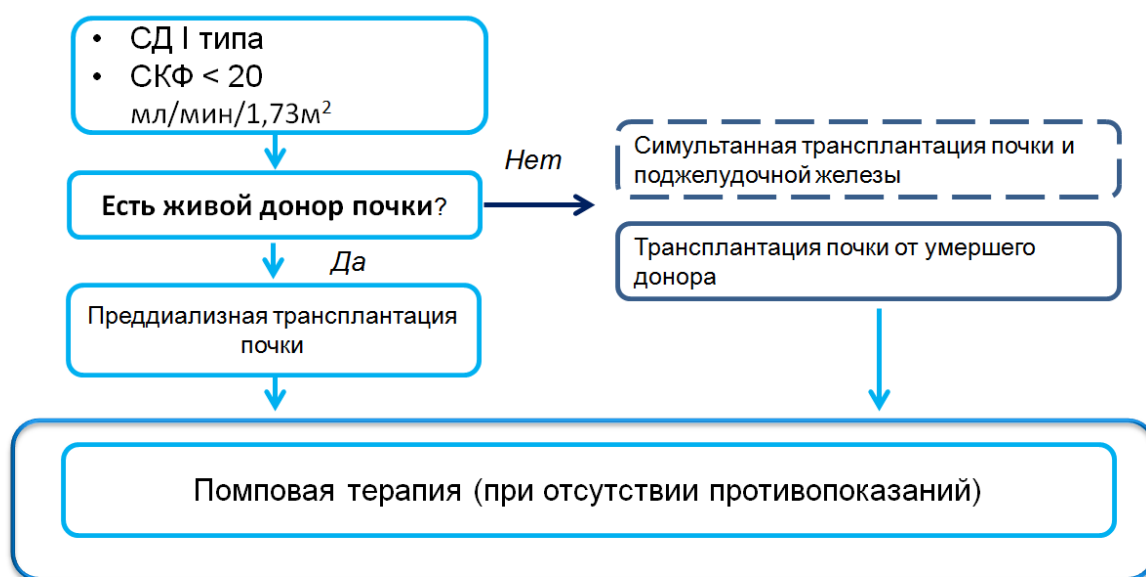
1. Пациентам с СД1 после изолированной трансплантации почки целесообразен режим постоянной подкожной инфузии инсулина с помощью инсулинового дозатора (при отсутствии противопоказаний) для контроля гликемии, уменьшения ее вариабельности и риска гипогликемий при длительном наблюдении с позиций долгосрочной 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 СД необходимо взаимодействие нефролога, трансплантолога и эндокринолога, начиная с этапа подготовки к операции, что может обеспечить профилактику прогрессирования поздних осложнений диабета и полноценную посттрансплантационную реабилитацию.

**Приложение 1. Алгоритм ведения пациента с сд1 в стадии терминальной почечной недостаточности**



**Список опубликованных работ по теме диссертации:**

1. Глазунова А.М., Кварацхелия М.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки: за и против // СД. - 2011. - Т. 14. - №4 - С. 32-37.
2. Бирагова М.С., Грачева С.А., Глазунова А.М., Дубровская Т.В., Мартынов С.А., Манченко О.В., Ульянова И.Н, Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль нарушения минерального и костного обмена в развитии и прогрессировании кардиальной и почечной патологии у больных с СД1 // Проблемы эндокринологии. - 2013. - № 5. – С. 16-24.
3. Глазунова А.М., Шамхалова М.Ш., Мойсюк Я.Г. Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки: перспективы для пациентов. // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86. - №10 - С. 97-102.
4. Глазунова А.М., Арутюнова М.С., Грачева С.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мойсюк Я.Г., Пинчук А.В., Дмитриев И.В., Арзуманов С.В. Влияние сочетанной

- трансплантации почки и поджелудочной железы на динамику поздних осложнений у больных СД1. // СД. – 2015. Т. 18. - №2:56-58.
5. Крупинова Ю.А., Мартынов С.А., Глазунова А.М. Современные технологии в лечении пациентов с СД1 с терминальной стадией почечной недостаточности. // СД. – 2015. – Т. 18. - №2 – С. 60-68.
  6. Арутюнова М. С., Глазунова А. М., Михалева О. В., Зураева З. Т., Мартынов С. А., Клефтортова И. И., Манченко О. В., Ульянова И. Н., Ильин А. В., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В. Негликемические эффекты инкретинов у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1-го типа и хронической болезнью почек. // Терапевтический архив. - 2015. – Т. 10. – С. 54-61.
  7. Biragova M., Gracheva S., Glazynova A., Martynov S., Manchenko O., Ulianova I., Ilin A., Shamkhalova M., Shestakova M. Mineral and bone disorders role in cardiac and kidney dysfunction development in patients with long history of type 1 diabetes and chronic kidney disease // Курсы повышения квалификации Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) (Казань, 2013). Постерный доклад.
  8. Glazunova A.M., Arutyunova M.S., Gracheva S.A., Shamkhalova M.Sh., Shestakova M.V., Moysyuk Ya.G. Influence of different modes insulin on carbohydrate metabolism, state transplant, control of metabolic and hemodynamic factors in patients with type 1 diabetes during the first year after kidney transplantation. // 16-й Европейский конгресс эндокринологов (ECE), 2014. Польша, Вроцлав. Постерный доклад. Сборник тезисов - Abstract – P489.
  9. Glazunova A.M., Arutyunova M.S., Gracheva S.A. , Shamkhalova M.SH., Shestakova M.V., Moysyuk YA.G, Pinchuk A.V., Dmitriev I.V., Arzumanov S.V. Effect of simultaneous kidney-pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes to stabilize/progression of complications. // 50-й Конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), 2014. Австрия. Вена. Постерный доклад. Diabetologia. – 2014. – Т. 57. - №[Suppl1] – С. 201. Abstract PS 024 – 480.
  10. Glazunova A.M., Arutyunova M.S., Gracheva S.A. , Shamkhalova M.SH., Shestakova M.V., Moysyuk YA.G, Pinchuk A.V., Dmitriev I.V., Arzumanov S.V. Effect of simultaneous kidney-pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes to stabilize/progression of complications. // 2-й Конгресс европейских молодых эндокринологов (EYES), 2014. Белград, Сербия. Сборник тезисов. Abstract – 106.
  11. Глазунова А.М., Арутюнова М.С., Грачева С.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мойсюк Я.Г. Влияние различных режимов инсулинотерапии на углеводный обмен, состояние трансплантата, контроль метаболических и гемодинамических факторов

- у больных СД1 в течение первого года трансплантации почки. // VII Всероссийский съезд трансплантологов. Москва, Россия, 2014. Сборник тезисов. -С. 50.
12. Глазунова А.М., Арутюнова М.С., Грачева С.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мойсюк Я.Г., Пинчук А.В., Дмитриев И.В., Арзуманов С.В. Влияние сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки у больных СД1 на стабилизацию/прогрессирование осложнений. // II Всероссийский конгресс с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии". Москва, Россия, 2014. Сборник тезисов. -С. 46.
  13. Глазунова А.М., Арутюнова М.С., Грачева С.А., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мойсюк Я.Г. Влияние различных режимов инсулинотерапии на углеводный обмен, состояние трансплантата, контроль метаболических и гемодинамических факторов у больных СД1 в течение первого года трансплантации почки. // II Всероссийский конгресс с участием стран СНГ "Инновационные технологии в эндокринологии". Москва, Россия, 2014. Сборник тезисов. -С. 47.
  14. Glazunova A.M., Arutyunova M.S., Gracheva S.A. , Shamkhalova M.SH., Shestakova M.V., Moysyuk YA.G, Pinchuk A.V., Dmitriev I.V., Arzumanov S.V. Effect of simultaneous kidney-pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes to stabilize/progression of complications. // 8-я Международная конференция по современным технологиям и лечения диабета (ATTD), 2015. Франция, Париж. Постерный доклад. Diabetes Technology & Therapeutics. 2015. - Т. 17. № [Suppl1] – Abstract 363.
  15. Glazunova A.M., Arutyunova M.S., Gracheva S.A. , Shamkhalova M.SH., Shestakova M.V., Moysyuk YA.G. Influence of different modes insulin on carbohydrate metabolism, state transplant, control of metabolic and hemodynamic factors in patients with type1 diabetes after kidney transplantation. 8-я Международная конференция по современным технологиям и лечения диабета (ATTD), 2015. Франция, Париж. Постерный доклад. Сборник Тезисов – Abstract 409.
  16. Glazunova A., Arutyunova M., Tarasov E., Shamkhalova M., Musaeve G., Shestakova M., Moysyuk Y. Effect of different types of insulin therapy on transplant state, metabolic and haemodynamic factors control in patients with type 1 diabetes after kidney transplantation. // 51-й Конгресс Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), 2015. Стокгольм, Швеция. Постерный доклад. Diabetologia. – 2015. – Т. 58. - №[Suppl1] – С. 531. Abstract PS 109 – 1105.
  17. Арутюнова М.С., Глазунова А.М., Михалева О.В., Зураева З.Т., Мартынов С.А., Клефтортова И.И., Манченко О.В., Ульянова И.Н., Ильин А.В., Шамхалова М.Ш.,

- Шестакова М.В. Негликемические эффекты инкретинов у пациентов с длительным течением сахарного диабета 1-го типа и хронической болезнью почек. // VII Всероссийский диабетологический конгресс. Постерный доклад. Москва, Россия, 2015. Сборник тезисов – С. 96.
18. Влияние различных режимов инсулинотерапии на углеводный обмен, состояние трансплантата, контроль метаболических и гемодинамических факторов у больных СД1 после трансплантации почки. // VII Всероссийский диабетологический конгресс. Устный доклад. Москва, Россия, 2015. Сборник тезисов – С. 99.
19. Глазунова А.М., Арутюнова М.С., Грачева С.А., Тарасов Е.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Мойсюк Я.Г., Пинчук А.В., Дмитриев И.В., Арзуманов С.В. Влияние сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки у больных СД1 на стабилизацию/прогрессирование осложнений. // VII Всероссийский диабетологический конгресс. Постерный доклад. Москва, Россия, 2015. Сборник тезисов – С. 110.

#### **Список основных сокращений**

HbA1c - 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

ДН - диабетическая нефропатия

ДР - диабетическая ретинопатия

ИБС- ишемическая болезнь сердца

МИИ – множественные многократные инъекции инсулина

МКН – минерально-костные нарушения

ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина

СД1- СД1

СТПЖиП – сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки

ТП – трансплантация почки

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХБП – хроническая болезнь почек