

ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ



© И.И. Ларина¹, А.С. Северина¹, М.Ш. Шамхалова¹, Д.Н. Егорова¹, Л.В. Никанкина¹, Н.И. Сазонова¹, И.В. Дмитриев², А.В. Пинчук², М.М. Каабак³, М.В. Шестакова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

³Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Достижение нормогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в результате успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) представляет интерес как в отношении динамики осложнений хронической болезни почек (ХБП) в зависимости от длительности посттрансплантационного периода, так и поиска возможных мишеней потенциального воздействия с позиции «метаболической памяти».

ЦЕЛЬ. Оценить взаимосвязь маркеров окислительного стресса и конечных продуктов гликирования с осложнениями хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД1 и длительным анамнезом декомпенсации углеводного обмена после СТПиПЖ в условиях достигнутой нормогликемии.

МЕТОДЫ. Обследовано 20 пациентов с СД1 со стойкой компенсацией углеводного обмена после СТПиПЖ, проведенной в период с ноября 2011 г. по сентябрь 2018 г. Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование на предмет осложнений ХБП (артериальная гипертензия, дислипидемия, анемия, минеральные и костные нарушения) с мониторингом маркеров «метаболической памяти»: 3-нитротирозина (3-НТ), супероксиддисмутазы (СОД), конечных продуктов гликирования (AGE), рецептора к AGE – RAGE. Пациентам, включенным в раннем послеоперационном периоде (1-е сутки/неделя), обследование проведено в динамике через 6–12 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По данным проведенного обследования, пациентам с длительным анамнезом СД1, в течение 22 [19; 28] лет, диабетической нефропатии (ДН) – 8 [6; 14] лет и продолжительности заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализом – 3 [1,5; 4] лет оперативное лечение в объеме СТПиПЖ уже через 6 мес позволило достичь стойкой эугликемии (HbA_{1c} 5,5 [5,1; 5,8] %; С-пептид – 3,2 [2,45; 3,63] нг/мл). Несмотря на восстановление почечной функции (скорости клубочковой фильтрации по EPI (СКФ) 84 [69; 95] мл/мин/1,73 м²), у 35% пациентов сохранялись показания к антигипертензивной терапии; у 40% – к терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО) и у 15% – к ферротерапии. На фоне дефицита витамина D в 80% случаев (13,3 [9,3; 18,5] нг/мл) у 55% пациентов сохранялся вторичный гиперпаратиреоз, у 45% пациентов – остеопороз. Результаты корреляционного анализа обнаруживают ассоциацию состояния органов-мишеней ХБП с исследуемыми маркерами «метаболической памяти»: параметрами окислительного стресса и системы AGE-RAGE.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Достижение компенсации углеводного обмена и уремии посредством СТПиПЖ не обеспечивает полноценной инволюции осложнений ХБП. Результаты анализа маркеров «метаболической памяти» указывают на их непосредственный вклад в персистенцию метаболических последствий ДН, что требует дальнейшего наблюдения с расширением когорты обследуемых.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансплантация; сахарный диабет 1 типа; осложнения хронической болезни почек; конечные продукты гликирования; окислительный стресс; эугликемия

CHRONIC KIDNEY DISEASE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AFTER SIMULTANEOUS PANCREAS-KIDNEY TRANSPLANTATION – POTENTIAL ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND GLYCATION END PRODUCTS

© Irina I. Larina¹, Anastasia S. Severina¹, Minara Sh. Shamkhalova¹, Darja N. Egorova¹, Larisa V. Nikankina¹, Natalja I. Sazonova¹, Ilja V. Dmitriev², Alexey V. Pinchuk², Mikhail M. Kaabak³, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Scientific and Research Institute for Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

³B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia

BACKGROUND: Normoglycaemia in patients with diabetes mellitus type 1 (T1DM) after simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPKT) is very interesting in regards to chronic kidney disease (CKD) complications dynamics depending of posttransplantation period and possible targets of potential treatment from the point of view "metabolic memory"

AIM: To evaluate the relationship between oxidative stress indicators and advanced glycation end products and complications of end-stage renal disease (ESRD) in patients with T1DM and a long-term history of diabetes decompensation, who reached stable euglycemia after SPKT.

MATERIALS AND METHODS: The study included 20 patients with compensation of carbohydrate metabolism after SPKT performed from November 2011 to September 2018. Assessment included examination of complications of ESRD (arterial hypertension, dyslipidemia, anemia, mineral and bone disorder) and analysis of "metabolic memory" markers: 3-nitrotyrosine (3-NT), superoxide dismutase (SOD), advanced glycation end products (AGE) and AGE receptor (RAGE). We performed follow-up examination of patients included in the early postoperative period (1st day/week) in 6-12 months after SPKT.

RESULTS: All patients with DM1 duration for 22 [19; 28] years, diabetic nephropathy (DN) 8 [6; 14] years and duration of renal replacement therapy (dialysis) for 3 [1.5; 4] years reached euglycemia (HbA_{1c} 5,5 [5,1; 5,8] %; C-peptide 3,2 [2,45; 3,63] ng/ml) after 6 month of surgical treatment. Despite of stable graft function (estimated glomerular filtration rate (eGFR) CKD-EPI 84 [69; 95] ml/min/1.73m²) 35% of patients still needed antihypertensive therapy, 40% needed treatment with recombinant human erythropoietin (RHuEPO) and 15% – ferrotherapy. With vitamin D deficiency, observed in 80% of cases (13.3 [9.3; 18.5] ng/ml), 55% of patients had secondary hyperparathyroidism, 45% – osteoporosis. The results of the correlation analysis revealed the association of the state of ESRD target organs with the studied "metabolic memory" markers: oxidative stress and AGE-RAGE system.

CONCLUSIONS: SPKT as the way to achieve compensation of carbohydrate metabolism and uremia does not provide regress of diabetes and complications of ESRD. Analysis of "metabolic memory" markers indicate their direct contribution to the persistence of metabolic consequences of diabetic nephropathy (DN). Found trends need more long-lasting observation and enlargement of study groups.

KEYWORDS: *transplantation; diabetes mellitus type 1; chronic kidney disease complications; advanced glycation end products; oxidative stress; euglycemia*

Тяжесть сахарного диабета (СД) обусловлена генерализованным развитием сосудистых осложнений, что ассоциировано с затратами на заболевание до 12% расходов национальных систем здравоохранения в развитых странах [1]. Одномоментная сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) во всем мире расценивается как стандарт лечения пациентов с СД 1 типа (СД1) и терминальной стадией диабетической нефропатии (ДН). Во множестве исследований продемонстрировано, что СТПиПЖ существенно улучшает качество жизни и выживаемость пациентов за счет нормализации показателей углеводного обмена, несмотря на более сложное течение самого оперативного вмешательства и послеоперационный риск [2]. Ведущее значение в долговременном прогнозе имеет благоприятное влияние нормогликемии в отношении сердечно-сосудистых состояний – основной причины смертности пациентов с СД [3, 4]. В отношении ДН было показано по меньшей мере замедление прогрессирования осложнения и лучшая выживаемость трансплантированной почки при сравнении с пациентами, перенесшими изолированную трансплантацию почки [4, 5]. Известно, что гипергликемия способствует активации окислительного стресса. Супероксид – свободный радикал, активная форма кислорода с периодом жизни, равным доле секунды (10⁻⁶ с). Его взаимодействие с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами запускает формирование молекул, период полужизни которых намного больше, чем у супероксида – каскад окислительного стресса. Указанные модификации могут приводить к нарушениям клеточной функции в течение длительного времени, которые сохраняются даже после нормализации гликемии,

что отчасти объясняет феномен «метаболической памяти» [6, 7]. Гликотоксины – конечные продукты гликирования (AGE) – формируются в ходе процесса Майяра, неферментативной реакции между углеводами и аминокислотами, липидами и нуклеиновыми кислотами. AGE медленно разлагаются и остаются в сосудах на долгое время, даже после достижения эугликемии, участвуя в развитии сосудистых осложнений СД, в частности ДН [8, 9]. Кроме того, при прогрессировании ДН включаются дополнительные патогенетические механизмы, обусловленные снижением почечной функции. При этом при достижении стойкой эугликемии и нормализации функции почки в результате СТПиПЖ уже запущенные процессы зачастую продолжают развиваться, с постепенным снижением интенсивности по мере увеличения продолжительности посттрансплантационного периода, отражая феномен «метаболической памяти». Таким образом, в свете накопленных данных относительно эффекта достижения стойкой эугликемии в сочетании с нормализацией почечной функции после СТПиПЖ у пациентов с СД1 представляет интерес как оценка динамики осложнений хронической болезни почек (ХБП) в зависимости от длительности посттрансплантационного периода, так и поиск возможных механизмов и мишеней потенциального воздействия с позиции «метаболической памяти».

ЦЕЛЬ

Изучение уровней маркеров окислительного стресса и конечных продуктов гликирования, а также их взаимосвязи с осложнениями ХБП (артериаль-

ная гипертензия, анемия, дислипидемия, минеральные и костные нарушения) у пациентов с СД1 и длительным анамнезом декомпенсации углеводного обмена после СТПиПЖ в условиях достигнутой нормогликемии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено многоцентровое пилотное проспективное обсервационное (наблюдательное) исследование с ретроспективным анализом данных медицинской документации.

Критерии соответствия

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет с СД1 после СТПиПЖ, достигшие эугликемии после проведенной операции. Все пациенты, отобранные для трансплантации, не имели злокачественных новообразований и тяжелых инфекций, исключалось злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, а также наличие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний с очень высоким риском неблагоприятного исхода.

Критерии исключения: развитие декомпенсации углеводного обмена после СТПиПЖ; тяжелые, угрожающие жизни состояния (в частности, острая почечная и печеночная недостаточность, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)), терминальные состояния, острые инфекции, тяжелые психические заболевания, беременность, злоупотребление алкоголем.

Условия проведения

Реципиенты, включенные в исследование, были прооперированы в период с ноября 2011 г. по сентябрь 2018 г. на базе отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского», отделения пересадки почки РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН, хирургического отделения №1 трансплантации печени и почки ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. Исследование пациентов проводилось в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в рамках амбулаторного визита либо госпитализации в отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в 2018 г. Ввиду ограниченного количества пациентов, перенесших успешную СТ-ПиПЖ в РФ в целом, достаточно частого развития ранних и поздних осложнений после трансплантации в данной статье описан этап включения пациентов в исследование. В ряде случаев был проведен анализ анамнестических данных. Двое пациентов, включенных в исследование в течение 1-х суток/недели после операции, с первичной функцией трансплантата поджелудочной железы (ПЖ) прошли повторное лабораторно-инструментальное обследование через 6–12 мес после трансплантации. Продолжительность наблюдения планируется до 2 лет.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты зарегистрированы в электронной базе данных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с созданием амбулаторной карты, в которую вносились данные обследований на каждом визите. Спектр обследований включал в себя общеклиническое обследование (сбор анамнеза по основной и сопутствующей патологии, оценка антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)). Забор крови на все исследования – общий анализ крови, гликированный гемоглобин, гормональное исследование (паратгормон (ПТГ), 25(ОН)D, С-пептид), биохимические показатели (креатинин (для оценки функционального состояния почек пациентам проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²)) [10], мочевины, мочевого кислоты, липидный профиль (триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), АСТ, АЛТ, общий белок, С-реактивный белок, трансферрин, электролиты – калий, кальций, хлориды, натрий, фосфор, железо) – проводился из кубитальной вены. Исследования уровня эритропоэтина (ЭПО), маркеров окислительного стресса: 3-нитротирозина (3-НТ) и супероксиддисмутазы (СОД), а также AGE и эндогенного секреторного рецептора к AGE (RAGE) проводились на счетчике 1420 MultilabelCounter VICTOR2 (PerkinElmer). Лабораторные методы исследования мочи включали общий анализ мочи и оценку соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи. Лабораторное обследование пациентов выполнялось на базе клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Инструментальное обследование включало электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое исследования (Эхо-КГ), двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию (DEXA) на аппарате Lunar iDXAME + 210371 с оценкой трабекулярного индекса (TBS) кости с применением программного обеспечения Trabecular Index Score Software – TBS iNsignit. В оценку осложнений ХБП после достижения эугликемии у пациентов с СД1 наряду с результатами проведенного обследования были включены данные представленной медицинской документации.

Основной исход исследования

В рамках исследования оценивали уровни маркеров окислительного стресса (3-НТ, СОД), а также параметры системы конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) и их взаимосвязь с состоянием осложнений ХБП (артериальная гипертензия, липидный обмен, анемия, минеральные и костные нарушения).

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на заседании от 25.01.17 (выписка из протокола заседания №1). Все пациенты подписали согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Предварительный расчет размера выборки не проводился. Полученные данные обрабатывали с помощью

программ Microsoft Excel 2013, StatSoft Statistica 13.0. Для описания данных малой выборки использовали определение значения верхнего и нижнего квартилей Me [Q1; Q3] – медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]. Несинхронность данных ввиду уникальности оперативной методики и высоких операционных рисков на данном этапе позволяют использовать описательный стиль в отношении полученных результатов. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использовался метод ранговой корреляции по Спирмену (статистически значимые корреляции при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование были включены 20 пациентов с СД1 после СТППЖ, которым после операции удалось достичь компенсации углеводного обмена. Клинико-де-

мографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Структура медикаментозной терапии пациентов до и после СТППЖ представлена в табл. 2.

В большинстве случаев имела место стойкая декомпенсация углеводного обмена на всем протяжении заболевания, поздняя диагностика ДН на стадии альбуминурии уровня А3 с несвоевременной инициацией нефропротективной (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)), антигипертензивной, гиполипидемической терапии. 19 пациентам была проведена одномоментная СТППЖ, 1 пациенту – последовательная пересадка поджелудочной железы (ПЖ) на фоне функционирующего почечного трансплантата: первично проведена родственная пересадка почки, в последующем, через 10 мес, аллотрансплантация ПЖ. У всех пациентов функция трансплантата ПЖ была немедленной

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

| Характеристика | Пациенты (n=20) |
|---|-------------------|
| М/Ж, n (%) | 5/15 (25/75) |
| Возраст, годы* | 36,5 [34,0; 44,0] |
| Возраст дебюта СД1, годы* | 14 [9,5; 16] |
| Школа для пациентов с СД в дебюте заболевания: обучались/не обучались, n (%) | 11/9 (55/45) |
| Длительность СД1 к моменту трансплантации, годы* | 22,0 [19,0; 28,0] |
| Острые осложнения СД1 (комы), n (%) | 8 (40) |
| Длительность ДН, годы* | 8 [6; 14] |
| Длительность диализа, годы* | 3 [1,5; 4] |
| Диализ иницирован экстренно/планово, n (%) | 12/8 (60/40) |
| Программный гемодиализ/программный амбулаторный перитонеальный диализ/программный гемодиализ после перитонеального диализа, n (%) | 13/3/4 (65/15/20) |
| Период после трансплантации, мес* | 44,5 [6; 61,5] |
| Функция трансплантата почки немедленная/отсроченная, n | 18/2 (90/10) |
| Длительность артериальной гипертензии, годы* | 11 [3; 14] |
| Диабетическая ретинопатия, пролиферативная стадия, n (%) | 20 (100) |
| Дистальная диабетическая полинейропатия, n (%) | 20 (100) |
| Курение в анамнезе до/после операции, n (%) | 6/1 (30/5) |

Примечание: *Me [Q25; Q75]

Таблица 2. Терапия пациентов до и после СТППЖ

| Лечение | До операции | После операции |
|-------------------------------|---|--|
| Инсулинотерапия | 100% | 0% (отмена у 100%) |
| Антигипертензивная терапия | 100% | 35% (отмена у 65%) |
| Гиполипидемическая терапия | 40% статины 10% эзетимиб | 50% (продолжение у 40%, 10% назначена впервые, 10% продолжение терапии эзетимибом) |
| Антианемическая терапия | 100% рчЭПО 100% ферротерапия | 40% рчЭПО (отмена у 60%) 15% ферротерапия |
| Антиостеопоротическая терапия | более 50% активные метаболиты витамина D; 25% антирезорбтивные препараты (15% бисфосфонаты, 10% моноклональные антитела) | 40% нативный витамин D 55% активные метаболиты витамина D 30% антирезорбтивные препараты (продолжить 25%/инициировать 5%) |

(эугликемия с 1-х суток). У 2 пациентов послеоперационный период осложнился развитием панкреонекроза с последующим разрешением на фоне лечения, у 1 пациента – внутрибрюшным кровотечением с самостоятельной остановкой и организацией забрюшинной гематомы. Одной пациентке при сохранной удовлетворительной функции трансплантата ПЖ и стойкой эугликемии на момент включения в исследование был возобновлен программный гемодиализ (через 7 лет после СТПиПЖ) в связи с выраженным снижением почечной функции на фоне хронического рецидивирующего пиелонефрита трансплантата. В качестве основной иммуносупрессивной терапии использовалась трехкомпонентная комбинация такролимуса, препаратов микофеноловой кислоты и кортикостероидов.

Основные результаты исследования

Состояние углеводного обмена

Эугликемия у всех 20 пациентов была достигнута в раннем послеоперационном периоде (с 1-х суток). По результатам лабораторного исследования медиана показателя гликированного гемоглобина составила 5,5 [5,1; 5,8] %, уровня С-пептида – 3,2 [2,45; 3,63] нг/мл. Один пациент, включенный в исследование в течение 5 мес после операции, имел повышение HbA_{1c} до 6,1% (в послеоперационном периоде по данным УЗИ крупноочаговый панкреонекроз с положительной динамикой на фоне лечения).

Функция трансплантата почки

С целью определения функции почечного трансплантата у всех пациентов была оценена медиана уровня СКФ (EPI): 84 [69; 95] мл/мин/1,73 м², что в целом соответствует ХБП С2. Медиана соотношения А/Кр в разовой порции утренней мочи – 1,42 [0,89; 2,41] мг/ммоль (А1). Повышение соотношения А/Кр до уровня А2 – 6,47 мг/ммоль было выявлено у одной пациентки (при условии забора мочи в течение первых суток после трансплантации) и в течение 3 месяцев нормализовалось до стадии А1. Также у пациентки с анамнезом сочетанной трансплантации 4 года отмечались эпизоды повышения соотношения А/Кр максимально до 6,8 мг/ммоль с нормализацией на фоне постоянного приема иАПФ.

Артериальная гипертензия и поражение сердечно-сосудистой системы (ССС)

Данных за ишемическую болезнь сердца (ИБС) и ИМ не получено ни у одного из пациентов. Одна пациентка описывала анамнестический эпизод транзиторной ишемической атаки (ТИА) до трансплантации. По результатам Эхо-КГ фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила 61 [60; 65] %, зон гипокинезии стенки ЛЖ не было выявлено ни у одного пациента, у 10 пациентов (48%) была выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ

(межжелудочковая перегородка (МЖП) более 11 мм) – медиана длительности артериальной гипертензии (АГ) составила 11 [3; 14] лет. По данным Эхо-КГ, диастолическая дисфункция по псевдонормальному типу для правого желудочка выявлялась наряду с гипертрофическим типом дисфункции ЛЖ у 7 пациентов (33%), 2 тип диастолической дисфункции был выявлен у 6 пациентов (30%). После трансплантации у 65% пациентов была отменена антигипертензивная терапия в связи с нормализацией показателей АД в пределах целевых значений. Медианы показателей окислительного стресса и системы AGE-RAGE пациентов в зависимости от сохранения артериальной гипертензии после операции представлены в табл. 3.

Медиакальциноз артерий нижних конечностей отмечался у 100% пациентов. У 8 пациентов (40%) был выявлен фиброкальциноз с единичными включениями кальция в кольцо и створки клапанов, что, по всей видимости, выступает отражением нарушений кальций-фосфорного обмена во время диализного периода.

Липидный обмен

Оценка состояния липидного обмена проводилась на основании главного атерогенного показателя ЛПНП, а также уровня ОХ и ЛПВП, которые составили 2,16 [1,71; 2,65] ммоль/л, 4,14 [3,35; 5,01] ммоль/л, 1,4 [1,1; 1,8] ммоль/л соответственно. Уровень ТГ составил 0,91 [0,6; 1,03] ммоль/л, что отражало соблюдение пациентами строгой диеты, в том числе с ограничением жиров животного происхождения. После трансплантации пациентам, ранее получавшим гиполипидемическую терапию, было рекомендовано продолжить прием препаратов, в 10% исследуемым рекомендована инициация данного лечения (см. табл. 2).

Анемия

На момент трансплантации терапию препаратами рчЭПО получали все пациенты (100%) с отменой в раннем послеоперационном периоде. На момент обследования анемия (снижение гемоглобина менее 120 г/л) была диагностирована у 10 пациентов. В последующем в сроки от 6 до 12 мес после трансплантации в связи со снижением гемоглобина части пациентам потребовалось возобновление лечения рчЭПО и ферротерапии (см. табл. 2). Для всех пациентов медианы показателей общего анализа крови и показатели обмена железа представлены в табл. 4.

Медианы показателей окислительного стресса и системы AGE-RAGE пациентов в зависимости от сохранения анемии, требующей возобновления терапии рчЭПО после СТПиПЖ, представлены в табл. 5.

Минеральные и костные нарушения

Дефицит витамина D (<20 нг/мл) был выявлен у 16 пациентов (80%), причем у 6 из них (30%) был выраженный

Таблица 3. Медианы показателей окислительного стресса и системы AGE-RAGE пациентов в зависимости от сохранения артериальной гипертензии после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

| Параметры | АГ после операции, n=7 | Нет АГ после операции, n=13 |
|---------------|-------------------------|-----------------------------|
| 3-НТ, нмоль/л | 11,7 [7,4; 12,5] | 12,6 [6,2; 17,0] |
| RAGE, пг/мл | 667,2 [507,8; 826,7] | 801,9 [627,6; 938,9] |
| AGE, пг/мл | 1613,5 [1195,9; 1848,7] | 1606,5 [1251,2; 1892,8] |
| СОД, нг/мл | 30,3 [25,4; 42,0] | 25,3 [23,4; 38,3] |

Таблица 4. Показатели общего анализа крови и обмена железа пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

| Параметры | Пациенты после СТППЖ, n=20 |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Гемоглобин, г/л | 117,5 [109,0; 148,0] |
| Эритроциты, Т/л | 4,8 [4,1; 5,2] |
| Железо, мкмоль/л | 11,8 [8,3; 18,5] |
| Ферритин, нг/мл | 87,6 [32,7; 104,0] |
| Трансферрин, г/л | 2,2 [1,9; 2,7] |
| Насыщение трансферрина железом, % | 27,9 [15,0; 34,0] |
| ЭПО сыворотки, мЕд/мл | 11,42 [10,02; 24,19] |

Таблица 5. Медианы показателей окислительного стресса и системы AGE-RAGE пациентов в зависимости от потребности возобновления терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

| Параметры | Требуется возобновление терапии рчЭПО после операции, n=8 | Не требуется возобновление терапии рчЭПО после операции, n=12 |
|---------------|---|---|
| 3-НТ, нмоль/л | 12,6 [6,2; 55,7] | 11,8 [6,5; 16,3] |
| RAGE, пг/мл | 663,5 [627,6; 954,2] | 814,3 [524,8; 913,4] |
| AGE, пг/мл | 1251,2 [942,1; 1892,8] | 1708,1 [1500,1; 1940,1] |
| СОД, нг/мл | 38,3 [24,2; 54,1] | 26,1 [23,2; 33,0] |

дефицит витамина D (<10 нг/мл). Недостаточность витамина D (21–30 нг/мл) была диагностирована у 4 пациентов (20%). Достаточного уровня витамина D не было обнаружено ни у одного пациента, несмотря на прием нативной формы и активных метаболитов витамина большей частью пациентов (см. табл. 2). На фоне дефицита витамина D (медиана значения 13,3 [9,3; 18,5] нг/мл) при медианах для ПТГ 71,3 [43,9; 85,5] пг/мл, общего кальция 2,38 [2,25; 2,50] ммоль/л и ионизированного кальция 1,14 [1,11; 1,18] ммоль/л, кальция, скорректированного на альбумин, 2,34 [2,34; 2,42] ммоль/л, фосфора 1,1 [0,92; 1,19] ммоль/л, альбумина 42,5 [40,5; 44,5] г/л и удовлетворительной функции трансплантата почки вторичный гиперпаратиреоз был верифицирован более чем у половины пациентов (11 человек (55%)). По результатам остеоденситометрии в общем снижении минеральной плотности костной ткани (МПК) (Z-критерий) составило в области поясничного отдела позвоночника L_1-L_{IV} -0,8 [0; -1,2] SD, в проксимальном отделе бедренной кости -1,7 [-1,5; -2,1] SD, в бедре в целом -1,6 [-1,4; -2,4] SD. Наиболее выраженное снижение костной плотности наблюдалось в лучевой кости – 33%, -2,1[-1,1; -2,4] SD, в целом -2,6[-1,8; -2,8]SD; ультрадистальный отдел -3,2[-2,3; -3,5]SD

как отражение длительного периода нарушений минерального и костного обмена во время ЗПТ диализом. Медиана уровня TBS составила 1,293 [1,265; 1,396]. У пациентки Д., несмотря на снижение уровня витамина D с 26,8 нг/мл до 6,81 нг/мл и повышение ПТГ с 41,67 пг/мл до 99,28 пг/мл на фоне самостоятельной отмены колекальциферола, отмечалось сохранение положительной динамики остеоденситометрии (табл. 6).

Диагноз остеопороза был установлен у 9 пациентов на основании снижения МПК менее -2,5 SD в шейке и бедре в целом или L_1-L_{IV} в позвоночнике либо наличия низкотравматического перелома в анамнезе. На момент включения в исследование антиостеопоротическую терапию получали 5 пациентов (25%): трое – бисфосфонатами, двое – деносуабом. Медианы показателей окислительного стресса и системы AGE-RAGE пациентов в зависимости от наличия вторичного гиперпаратиреоза и необходимости в антиостеопоротической терапии после СТППЖ представлены в табл. 7.

Продолжить/инициировать данную терапию было рекомендовано 6 пациентам. Троице реципиентам на данном этапе было рекомендовано насыщение витамином D и повышение уровня кальция, одной из пациенток

Таблица 6. Динамика показателей остеоденситометрии пациентки Д. в течение 1 года после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

| Показатель DEXA, SD | 0 мес | 6 мес | 12 мес | Динамика BMD |
|---------------------|-------|-------|--------|--------------|
| Neck, бедро | -1,5 | -1,2 | -1,1 | + 3,7% |
| Total, бедро | -1,4 | -1,3 | -1,0 | |
| L_1-L_{IV} | -0,5 | -0,1 | 0,1 | +1,8% |
| 33%, Radius | -1,1 | -1,0 | -1,1 | +1,7% |
| Total, Radius | -1,8 | -1,9 | -1,6 | |
| UD, Radius | -3,4 | -4,0 | -3,0 | |
| TBS | 1,314 | 1,400 | 1,391 | |

Таблица 7. Медианы показателей окислительного стресса и системы AGE-RAGE пациентов в зависимости от наличия вторичного гиперпаратиреоза и потребности в антиостеопоротической терапии после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

| Параметры | Вторичный гиперпаратиреоз, n=11 | Нет вторичного гиперпаратиреоза, n=9 | Требуется антиостеопоротическая терапия после операции, n=6 | Не требуется антиостеопоротическая терапия после операции, n=14 |
|---------------|---------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| 3-НТ, нмоль/л | 15,5 [6,2; 35,1] | 9,7 [5,5; 13,5] | 14,5 [5,3; 35,1] | 11,2 [5,3; 19,6] |
| RAGE, пг/мл | 792,7 [627,6; 887,9] | 830,1 [524,8; 974,7] | 887,9 [801,9; 954,2] | 792,7 [560,5; 877,2] |
| AGE, пг/мл | 1444,6 [1195,9; 1769,2] | 1796,7 [1581,0; 2057,9] | 1292,1 [942,1; 1606,5] | 1744,7 [1444,6; 2031,5] |
| СОД, нг/мл | 26,8 [24,2; 38,3] | 26,3 [23,2; 37,4] | 26,8 [23,4; 39,6] | 27,1 [22,9; 38,3] |

Таблица 8. Маркеры окислительного стресса

| Параметры | Все пациенты после СТППЖ, n=20 |
|---------------|--------------------------------|
| 3-НТ, нмоль/л | 12,47 [6,24; 19,63] |
| СОД, нг/мл | 26,83 [23,43; 38,26] |

Таблица 9. Ось AGE-RAGE

| Параметры | Все пациенты после СТППЖ, n=20 |
|-------------|--------------------------------|
| RAGE, пг/мл | 801,90 [560,52; 938,87] |
| AGE, пг/мл | 1606,47 [1251,16; 1892,77] |

был рекомендован анализ на костные метаболиты, поставлен вопрос об инициации терапии терипаратидом в связи с низкими уровнями щелочной фосфатазы и ПТГ при отрицательной динамике по данным остеоденситометрии.

Маркеры метаболической памяти

С позиции «метаболической памяти» у всех пациентов были оценены уровни AGE и RAGE, а также маркеров окислительного стресса (3-НТ и СОД) (табл. 8, 9).

При динамическом обследовании реципиентов, включенных в исследование на 2–3-и сутки после операции, через 6 мес не было обнаружено снижения уровня маркеров окислительного стресса, отмечалось даже некоторое повышение уровня 3-НТ, статистически незначимое; а также некоторое снижение уровня AGE и, соответственно, повышение уровня RAGE, что может отражать сдвиг имеющегося равновесия в системе конечных продуктов гликирования (табл. 10).

При проведении корреляционного анализа были выявлены статистически значимые корреляции параметров оси AGE-RAGE: уровня AGE с СКФ ($R=-0,51$; $p=0,035$),

а также с соотношением А/Кр в разовой порции мочи ($R=0,64$; $p=0,019$); уровня RAGE с уровнем ЛПВП ($R=0,50$; $p=0,04$). Статистически значимых корреляций параметров окислительного стресса с показателями системы кроветворения выявлено не было. Прослеживается корреляция ЭПО с уровнем кальция, скорректированного на альбумин ($R=0,465261$; $p=0,044714$), а также с TBS ($R=0,700000$; $p=0,035770$). В свою очередь, выявлена статистически значимая корреляция TBS с длительностью нахождения в эугликемии ($R=-0,72$; $p=0,019$) и с уровнем СОД ($R=-0,70$; $p=0,029$).

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений, связанных с проводимыми методами обследования, зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По результатам проведенного исследования подтверждено, что, несмотря на достижение стойкой эугликемии и нормализации функции почечного трансплантата, у ряда пациентов сохраняются напряженность окислительного стресса и персистенция конечных продуктов гликирования, что может способствовать прогрессированию осложнений ХБП. Статистически значимые корреляции AGE с показателями фильтрационной функции нефротрансплантата, а также с соотношением А/Кр могут служить отражением потенциальной роли конечных продуктов гликирования в развитии возвратной нефропатии. Связь СОД и TBS, а также динамика МПК по данным остеоденситометрии указывают на ассоциацию показателей костного метаболизма с маркерами окислительного стресса и AGE, отражая вероятную роль стойкой эугликемии в восстановлении не только МПК, но и ее архитектоники.

Таблица 10. Динамика показателей окислительного стресса и оси AGE-RAGE у двоих пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы в течение 1 недели после трансплантации и через 6 мес

| Параметры | Пациент D | | Пациент E | |
|---------------|-----------|---------|-----------|----------|
| | 0 мес | 6 мес | 0 мес | 6 мес |
| 3-НТ, нмоль/л | 17,01 | 34,43 | 6,24 | 13,52 |
| СОД, нг/мл | 33,25 | 17,49 | 24,23 | 22,73 |
| RAGE, пг/мл | 447,627 | 664,836 | 560,522 | 510,411 |
| AGE, пг/мл | 1444,648 | 677,032 | 1892,77 | 1684,066 |

Обсуждение основного результата исследования

Функция трансплантата почки

Современной моделью достижения ремиссии метаболических нарушений при СД1 и диабетической болезни почек на терминальной стадии ХБП в клинических условиях является СТПиПЖ, наибольшим преимуществом которой по сравнению с изолированной трансплантацией почки (ИТП) является достижение эугликемии [11]. Данные последних исследований подчеркивают, что в патофизиологии диабетических осложнений, в частности нефропатии, центральное место занимают индуцированная гипергликемией генерация AGE и окислительный стресс – основа «негативной метаболической памяти» [12]. В исследовании Buongiorno и соавт. было показано, что уровни AGE и их фракций (пох- или ox-AGE) после трансплантации почки сопоставимы с таковыми пациентов без пересадки, что может указывать на сохранение их деструктивного потенциала даже после компенсации уремии [13]. Результаты корреляционного анализа, полученные в нашем исследовании (статистически значимая обратная корреляция уровня AGE с СКФ, а также прямая с соотношением А/Кр в разовой порции мочи), позволяют предположить, что накопление AGE может быть прямо ассоциировано со снижением фильтрационной функции нефротрансплантата, а также с прогрессированием системной эндотелиальной дисфункции. В свою очередь, позитивное влияние длительной стойкой нормогликемии на морфологию почек доказано рядом исследований. Так, изолированная трансплантация ПЖ пациентам с додиализными стадиями ХБП приводила к регрессу имеющихся морфологических изменений в наблюдении P. Fioretto и соавт. по прошествии 10 лет после пересадки [14], а также уменьшению степени имеющейся протеинурии через 4 года в работе Boggi и соавт. [15]. По данным Kleinclauss и соавт. [16] и Browne и соавт. [17], при последовательной пересадке (ПЖ после почки) доказана лучшая выживаемость почечного трансплантата в условиях достигнутой нормогликемии – это говорит о том, что в группах с эквивалентными иммуносупрессивными нагрузками трансплантация ПЖ действительно обладает дополнительными преимуществами в отношении сохранения почечной функции. Однако вопрос, может ли посттрансплантационная эугликемия останавливать персистенцию каскада «метаболической памяти» в целом и прогрессирование осложнений диабета и ХБП в частности, остается нерешенным.

Артериальная гипертензия

Посттрансплантационная гипертензия, бесспорно, является прогностически неблагоприятным фактором, оказывающим влияние на функцию трансплантата почки и выживаемость пациентов, перенесших ИТП или СТПиПЖ. При проведении исследований, сравнивающих виды трансплантации у пациентов с СД1, было отмечено благоприятное влияние на частоту и степень выраженности АГ, а также уменьшение потребности в приеме антигипертензивной терапии после одномоментной СТПиПЖ по сравнению с ИТП. В том числе прослеживалась зависимость от длительности периода жизни в нормогликемии в отношении количества необходимого объема антигипертензивных препаратов для достижения целевых показателей АД, вплоть до полной отмены терапии. В исследовании Michael D. Elliott и соавт. уже че-

рез 1 мес после СТПиПЖ реципиентам потребовалось уменьшение количества необходимых антигипертензивных препаратов ($0,9 \pm 1,0$ по сравнению с $2,5 \pm 1,1$ до операции ($P < 0,001$)), что сохранялось на протяжении 18 мес наблюдения [18]. В нашем исследовании 35% пациентов продолжили получать антигипертензивную терапию в послеоперационном периоде, статистически значимой ассоциации с маркерами «метаболической памяти» обнаружено не было. Однако при сравнении медиан данных показателей отмечалось снижение RAGE и повышение СОД – что, принимая во внимание их протективный потенциал (увеличение выработки СОД и связывания RAGE с AGE с падением титра последнего), вероятно, отражает более высокую активность окислительного стресса у этих пациентов, что может играть роль в персистенции гипертензии после СТПиПЖ.

Липидный обмен

В проспективном наблюдении J.L. Larsen и соавт. в течение 1 года после операции при сравнении вариантов трансплантаций обнаружено снижение уровней ОХ и ТГ у пациентов после СТПиПЖ ($p = 0,0112$, $p = 0,0278$ соответственно), тогда как у пациентов после ИТП уровень ОХ повысился без изменения уровня ТГ ($p = 0,0003$, $p = 0,1103$ соответственно) [19]. В работе Henley S.A. и соавт. после изолированной трансплантации ПЖ, несмотря на улучшение гликемического контроля и контроля АД, не было обнаружено улучшения липидного профиля на сроке наблюдения в течение 1 года [20]. В эксперименте V. Föjger и соавт. было показано увеличение фракций ЛПВП и активности липопротеинлипазы у пациентов после СТПиПЖ, что потенциально может вносить позитивный вклад в динамику липидного обмена и отражать роль эугликемии в течении атеросклероза [21]. Нами была выявлена статистически значимая положительная корреляция уровня RAGE с ЛПВП. Поскольку исследуемый нами секреторный RAGE выступает в роли «рецептора-приманки» для AGE, тем самым блокируя ось AGE-RAGE, полученная связь может отражать положительные сдвиги в состоянии липидного обмена после достижения стойкой эугликемии посредством СТПиПЖ.

Анемия

Несмотря на тот факт, что трансплантация почки является лучшим вариантом заместительной почечной терапии (ЗПТ) для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, следует помнить, что функция почек, как правило, восстанавливается не полностью, трансплантируется только одна почка и почечная масса существенно меньше таковой у пациентов без ХБП. Также, по данным литературы, анемия более распространена у реципиентов почечного трансплантата, чем у пациентов с додиализными стадиями ХБП, сопоставимых по СКФ. С восстановлением функции трансплантата почки в течение первых 3 мес уровни гемоглобина повышаются и могут достигать нормальных значений в течение первого года. По результатам исследований снижение СКФ ассоциировано с наличием анемии у реципиентов, однако даже стабильная фильтрационная функция трансплантата не исключает ее появления у 10–42% пациентов [22]. Низкий уровень гемоглобина перед трансплантацией у пациентов на гемодиализе влияет на уровень гемоглобина в раннем посттрансплантационном периоде. Анемия и железодефицит могут усугубляться

потерей крови во время операции. Нами не было найдено исследований по вопросам динамики нефрогенной анемии у пациентов после СТПИПЖ. В нашей работе к моменту пересадки терапию рчЭПО получали 100% пациентов. В послеоперационном периоде по прошествии от 6 до 12 мес снижение гемоглобина стало поводом к продолжению лечения почти у половины пациентов (см. табл. 2). При сравнении показателей, отражающих напряженность окислительного стресса, у пациентов, которым потребовалось возобновление терапии рчЭПО после СТПИПЖ, несмотря на восстановление почечной функции, были выявлены более высокие медианы уровня протективных маркеров. Отмечается повышение уровня СОД в сочетании с более низким уровнем RAGE, вероятно, отражающим повышенное его потребление, необходимое для блокады избыточно образующихся AGE. Полученные данные могут указывать на большую напряженность окислительного стресса у пациентов, нуждающихся в противоанемической терапии после трансплантации. В то же время отмена терапии у 60% реципиентов может указывать на восстановление эритропоэтинсинтезирующей функции перитубулярных фибробластов интерстиция почечного графта у части пациентов, а также вклад экстраренального синтеза ЭПО наряду с почечным. Сохранение потребности в продолжении лечения рчЭПО, по данным литературы, может быть ассоциировано с вкладом вторичного гиперпаратиреоза в состоянии чувствительности рецепторных структур костного мозга. Обнаруженные нами статистически значимые корреляции ЭПО с уровнем кальция, скорректированного на альбумин, а также с TBS, указывают на вероятность влияния минеральных и костных нарушений при ХБП на кроветворную активность ростковых зон кости (фиброз костного мозга приводит к снижению ответа на ЭПО) [23]. Известно, что отсроченная функция трансплантата почки может быть ассоциирована с замедленным восстановлением уровня ЭПО и выступить причиной замедленной нормализации уровня гемоглобина – в нашей работе одному из двоих пациентов с отсроченной функцией аллотрансплантата почки потребовалось назначение терапии рчЭПО в раннем послеоперационном периоде. С другой стороны, эффективный эритропоэз при восстановлении почечной функции может дополнительно истощать депо железа – у 60% реципиентов почечного аллотрансплантата без исходного железодефицита выявляется дефицит микроэлемента на сроке 6 мес после пересадки – назначение ферротерапии в нашем исследовании потребовалось 15% пациентов (медиана уровней ферритина 87,6 [32,7; 104,0] нг/мл, НТЖ 27,9 [15,0; 34,0]%).

Минеральные и костные нарушения при ХБП

Минеральные и костные нарушения у реципиентов почечного трансплантата имеют многофакторный генез: дисбаланс оси ПТГ-фактор роста фибробластов-23 (FGF23), недостаточный синтез и конверсия витамина D, изменение равновесия кальция и фосфора, общепопуляционные факторы среды, ренальная предтрансплантационная остеодистрофия, «специфические» посттрансплантационные факторы. Сохранение повышенного уровня ПТГ, по данным литературы, отмечается на сроке до 2–5 лет после трансплантации в 20% случаев [24]. На метаболизм витамина D, наряду с нарушением функ-

ции аллотрансплантата и дисбалансом петли саморегуляции ПТГ и FGF23, влияет режим иммуносупрессивной терапии. В эксперименте показано, что даже при нормальной СКФ графта почки уровень 25(OH) витамина D остается неоправданно низким в течение длительного периода после пересадки и приводит к сохранению вторичного гиперпаратиреоза. В нашем исследовании, несмотря на прием 40% пациентов препаратов нативной формы витамина D, дефицит витамина диагностирован у 80% пациентов (выраженный дефицит у 30% из них), а вторичный гиперпаратиреоз сохранялся более чем у половины пациентов (55%). В отношении костного обмена показано, что пациенты с длительным анамнезом декомпенсации углеводного обмена имеют более низкую МПК и, как следствие, высокий риск переломов. По данным литературы, несомненная роль в патогенезе принадлежит гликотоксинам AGE, формирующимся в результате многочисленных неферментативных реакций между углеводами и аминокеттогруппами белков, липидами и нуклеиновыми кислотами в костном коллагене и сохраняющим свой деструктивный потенциал даже после достижения эугликемии [25]. При сравнении групп пациентов в зависимости от наличия вторичного гиперпаратиреоза и необходимости применения антиостеопоротической терапии после трансплантации нами были получены противоречивые результаты. У пациентов с повышением ПТГ, получающих и нуждающихся в антиостеопоротической терапии, медиана уровня 3-НТ была выше медианы 3-НТ пациентов, не нуждающихся в ней. В то же время медиана AGE была значительно выше у пациентов без повышения ПТГ и не требующих лечения остеопороза на момент включения в исследование, что не исключает сохранения отрицательного влияния гликотоксинов на костный метаболизм. Стоит отметить, что для пациентов после трансплантации почки результаты остеоденситометрии сомнительны в прогнозировании костных переломов и не дают полноценной информации о строении костной ткани и активности костного обмена, показывая среднюю величину МПК, которая может соответствовать их возрасту и полу из-за наличия очагов внескелетной кальцификации, остеосклероза или остеомалации. При анализе данных USRDS – крупнейшей в США информационной базы данных по пересадке почек и ПЖ – частота переломов, приводящих к госпитализации во время наблюдения, была статистически значимо ниже у пациентов, перенесших СТПИПЖ в сравнении с реципиентами почечного графта (4,7% против 5,9% соответственно; $p < 0,005$) [26]. В нашем наблюдении снижение МПК, равное и менее $-2,5$ SD, было выявлено у 25% пациентов, тогда как диагноз остеопороза на момент включения в исследование был установлен у 45% пациентов (главным образом на основании факта низкотравматического перелома в анамнезе). Однако проспективный анализ МПК по остеоденситометрии в течение 1 года после СТПИПЖ не отразил положительной динамики даже на фоне значимых сдвигов показателей минерального обмена. Стоит отметить, что в настоящее время все большую актуальность приобретает описание микроархитектоники кости путем оценки неинвазивного показателя TBS, в том числе после трансплантации почки. По данным исследования Naylor и соавт., значения TBS $< 1,37$ являются предиктором будущих переломов

независимо от МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра и клинических факторов риска у реципиентов почечных трансплантатов [27]. В нашем исследовании TBS превышал значение 1,37 лишь у 3 из 11 пациентов. В ходе наблюдения была обнаружена статистически значимая отрицательная связь показателя TBS с одним из маркеров «метаболической памяти» СОД – фермента, повышение уровня которого ассоциировано с блокадой значительного пула AGE. Обратная зависимость указывает на связь архитектуры костной ткани с продуктами окислительного стресса даже на столь малой группе пациентов. В то же время корреляция TBS с длительностью посттрансплантационного периода указывает на вклад компенсации углеводного обмена в биофизические процессы костных структур после достижения нормофильтрационной функции почек и нормогликемии.

Ограничения исследования

Основными ограничениями проведенного исследования являются небольшая выборка пациентов и включение их в исследование на разных сроках от момента проведенной операции (от 6 до 61 мес), в связи с чем полученные результаты диктуют необходимость дальнейшего исследования в более крупных популяциях реципиентов трансплантата почки и ПЖ для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе прогрессирования осложнений СД и ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность оперативной методики, строгие требования к отбору донорского материала в сочетании с высоким процентом как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений определили в целом небольшой объем популяции пациентов, включенных в настоящее исследование. Однако даже на столь немногочисленной выборке было обнаружено, что, несмотря на достижение стойкой эугликемии и нормализации функции почки, у ряда пациентов продолжают персистировать механизмы «метаболической памяти» (окислительный стресс, система конечных продуктов гликирования), по всей видимости, приводящие к прогрессированию осложненной ХБП. Потенциальную роль окислительного стресса в развитии возвратной нефропатии подтверждают статистически значимые корреляции AGE с показателями

фильтрационной функции нефротрансплантата. Наблюдаемые ассоциации протективных маркеров окислительного стресса (RAGE, СОД) с показателями липидного спектра, минеральных и костных нарушений свидетельствуют в пользу потенциальной роли стойкой эугликемии в развитии регресса осложнений ХБП после СТПиПЖ. В целом полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего более тщательного наблюдения и динамической оценки с расширением групп обследуемых больных и пролонгированием периода наблюдения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Минздрава России (AAAA-A17-117012610110-9).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Ларина И.И. – набор пациентов, концепция и дизайн статьи, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования, интерпретация результатов, написание статьи; Северина А.С. – набор пациентов, концепция и дизайн статьи, анализ литературы, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Шамхалова М.Ш. – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Егорова Д.Н. – проведение дуплексного сканирования артерий нижних конечностей; Никанкина Л.В. – лабораторный анализ; Сазонова Н.И. – проведение остеоденситометрии; Дмитриев И.В. – набор пациентов, хирургическое лечение пациентов, консультирование при анализе результатов, утверждение итогового варианта текста рукописи; Пинчук А.В. – набор пациентов, хирургическое лечение пациентов, утверждение итогового варианта текста рукописи; Каабак М.М. – набор пациентов, хирургическое лечение пациентов, утверждение итогового варианта текста рукописи; Шестакова М.В. – редактирование текста; утверждение итогового варианта текста рукописи.

Благодарности. Выражается благодарность всем пациентам, участвовавшим в данном исследовании, а также сотрудникам ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», хирургического отделения №1 трансплантации печени и почки ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, участвовавших в лечении и обследовании пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th Edition [Internet]. Brussels, Belgium: IDF; 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
- Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. Заместительная терапия хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 // *Нефрология и диализ*. — 2017. — Т. 19. — №54. — С. 3–94. [Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015 Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society» Part 1. *Nephrology and dialysis*. 2017;19(54):3–94. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95>
- Глазунова А.М., Арутюнова М.С., Тарасов Е.В., и др. Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №2. — С. 69–78. [Glazunova AM, Arutyunova MS, Tarasov EV, et al. Late diabetic complications in patients with type 1 diabetes who received simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Diabetes mellitus*. 2015;18(2):69–78. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015269-78>
- Morath C, Zeier M, Dohler B, et al. Transplantation of the type 1 diabetic patient: the long-term benefit of a functioning pancreas allograft. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):549–552. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03720609>
- Mauer M, Fioretto P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. *Med Clin North Am*. 2013;97(1):109–114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.10.009>

6. Ceriello A, Ihnat M, Thorpe J. Clinical review 2: The «metabolic memory»: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):410–415. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1824>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Терапевтический архив.* — 2015. — Т. 87. — №10. — С. 4–10. [Dedov II, Shestakova MV. The metabolic memory phenomenon in predicting a risk for vascular complications in diabetes mellitus. *Ter Arkh.* 2015;87(10):4–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587104-10>
8. Yamagishi S, Nakamura N, Suematsu M, et al. Advanced glycation end products: a molecular target for vascular complications in diabetes. *Mol Med.* 2015;21 Suppl 1:S32–40. doi: <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00067>
9. Болотская Л.Л., Бессмертная Е.Г., Шестакова М.В., и др. Проспективное 20-летнее наблюдение, оценивающее развитие ретинопатии и нефропатии от момента дебюта сахарного диабета 1-го типа: вклад контроля гликемии и «метаболической памяти» // *Терапевтический архив (архив до 2018 г.).* — 2017. — Т. 89. — №10. — С. 17–21. [Bolotskaya LL, Bessmertnaya EG, Shestakova MV, et al. A 20-year prospective follow-up study to evaluate the development of retinopathy and nephropathy after the onset of type 1 diabetes mellitus: Contribution of glycemic control and metabolic memory. *Ter Arkh.* 2017;89(10):17–21. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891017-21>
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 9th ed. *Diabetes mellitus.* 2019;22(51):1–144. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
11. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, et al. The «metabolic memory» theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients.* 2017;9(5):437. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9050437>
12. Ma NG, Boulanger E. AGE, RAGE and diabetic nephropathy. *European Endocrinology.* 2012;8(2):84–88. doi: <http://doi.org/10.17925/EE.2012.08.02.84>
13. Buongiorno AM, Morelli S, Sagratella E, et al. Immunogenicity of advanced glycation end products in diabetic patients and in nephropathic non-diabetic patients on hemodialysis or after renal transplantation. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(6):558–562. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346408>
14. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med.* 1998;339(2):69–75. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199807093390202>
15. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, et al. Results of pancreas transplantation alone with special attention to native kidney function and proteinuria in type 1 diabetes patients. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(2):259–267. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2011.8.259>
16. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DE, et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin Transplant.* 2009;23(4):437–446. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.00998.x>
17. Browne S, Gill J, Dong J, et al. The impact of pancreas transplantation on kidney allograft survival. *Am J Transplant.* 2011;11(9):1951–1958. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03627.x>
18. Elliott MD, Kapoor A, Parker MA, et al. Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation.* 2001;104(5):563–569. doi: <https://doi.org/10.1161/hc3001.093434>
19. Larsen JL, Larson CE, Hirst K, et al. Lipid status after combined pancreas-kidney transplantation and kidney transplantation alone in type 1 diabetes mellitus. *Transplantation.* 1992;54(6):992–996. doi: <https://doi.org/10.1097/00007890-199212000-00010>
20. Henley SA, Akhter J, Stratta RJ, et al. Lipids increase after solitary pancreas transplantation. *Diabetes Care.* 1999;22(2):320–327. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.22.2.320>
21. Föger B, Königsrainer A, Palos G, et al. Effects of pancreas transplantation on distribution and composition of plasma lipoproteins. *Metabolism.* 1996;45(7):856–861. doi: [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(96\)90159-6](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(96)90159-6)
22. Malyszko JI, Oberbauer R, Watschinger B. Anemia and erythrocytosis in patients after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2012;25(10):1013–1023. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01513.x>
23. Sethi SK, Bansal SB, Wadhvani N, et al. Myelofibrosis-induced erythropoietin-resistant anemia due to severe refractory hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep.* 2018;3(4):1010–1014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.04.003>
24. Douthat WG, Chiurciu CR, Massari PU. New options for the management of hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Transplant.* 2012;2(3):41–45. doi: <https://doi.org/10.5500/wjtv2.i3.41>
25. Yamamoto M, Sugimoto T. Advanced glycation end products, diabetes, and bone strength. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(6):320–326. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-016-0332-1>
26. Nikkel LE, Iyer SP, Mohan S, et al. Pancreas-kidney transplantation is associated with reduced fracture risk compared with kidney-alone transplantation in men with type 1 diabetes. *Kidney Int.* 2013;83(3):471–478. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.430>
27. Naylor KL, Lix LM, Hans D, et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):1115–1121. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3424-3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ларина Ирина Игоревна**, н.с. [Irina I. Larina, MD, research associate]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6783-4200>; eLibrary SPIN: 1220-6080; e-mail: irina.larina1993@mail.ru

Северина Анастасия Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник [Anastasia S. Severina MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-4933>; eLibrary SPIN: 3182-9510; e-mail: ansev1@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

Егорова Дарья Никитична, к.м.н., с.н.с. [Daria N. Egorova, MD, PhD, senior research associate],

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5031-7183>; eLibrary SPIN: 8687-0470; e-mail: egoorovadasha@yandex.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisanikan@rambler.ru

Сазонова Наталья Ивановна, к.м.н. [Natalia I. Sazonova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0562-1397>; eLibrary SPIN: 3916-6591; e-mail: sazonova_natalia@list.ru

Дмитриев Илья Викторович, к.м.н. [Ilya V. Dmitriev, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>; eLibrary SPIN: 3916-6591; e-mail: ildmi@mail.ru

Пинчук Алексей Валерьевич, к.м.н. [Aleksey V. Pinchuk, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9019-9567>; eLibrary SPIN: 8875-2456; e-mail: AVPIN@rambler.ru

Каабак Михаил Михайлович, д.м.н., профессор [Michael M. Kaabak, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7566-2330>; eLibrary SPIN: 2232-7714; e-mail: kaabak@pochka.org

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ларина И.И., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Егорова Д.Н., Никанкина Л.В., Сазонова Н.И., Дмитриев И.В., Пинчук А.В., Каабак М.М., Шестакова М.В. Осложнения хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы – потенциальная роль окислительного стресса и конечных продуктов гликирования // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №5. — С. 405-416. doi: 10.14341/DM10312

TO CITE THIS ARTICLE:

Larina II, Severina AS, Shamhalova MS, Egorova DN, Nikankina LV, Sazonova NI, Dmitriev IV, Pinchuk AV, Kaabak MM, Shestakova MV. Chronic kidney disease complications in patients with type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation – potential role of oxidative stress and glycation end products. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(5):405-416. doi: 10.14341/DM10312