

На правах рукописи

ЗАГОРОДНИКОВА НАТАЛЬЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
НЕФРОПАТИИ МЕТОДОМ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва -2019

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сахарный диабет (СД) является широко распространенным в мире заболеванием. В настоящее время по данным Международной Федерации Диабета насчитывается более 425 млн больных СД, по прогнозам к концу 2045 года число заболевших возрастет до 629 млн. Лидирующей причиной смертности больных СД 1 типа является диабетическая нефропатия (ДН) и развившаяся вследствие нее хроническая почечная недостаточность (ХПН). Согласно данным Российского регистра заместительной почечной терапии (1998-2013 гг.), диабетический нефросклероз занимает второе место (13,8%) в структуре причин ХПН в популяции больных, впервые начавших лечение программным гемодиализом (ПГД). Годичная летальность больных с ДН, получающих заместительную почечную терапию, самая высокая и составляет 11,7% в случае ПГД и 12,2% - в случае перитонеального диализа (ПД). 5-ти летняя выживаемость этой категории больных на ПГД и ПД самая низкая и составляет 51,4% и 51,6% соответственно (Бикбов Б.Т. (2013)).

Вследствие почечной недостаточности, обусловленной ДН, погибают люди трудоспособного возраста, поскольку СД 1 типа развивается преимущественно в детстве и юношестве. В связи с этим, СД 1 давно перестал быть исключительно медицинской проблемой, но приобрел и острую социально-экономическую значимость (Nicholas R.L. (2003)).

Методом выбора в лечении пациентов с СД 1 типа, осложненным ДН терминальной стадии, является сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТП и ПЖ). Согласно данным международного регистра трансплантации поджелудочной железы (ПЖ), начиная с 16 декабря 1966 г. по 31 декабря 2014 г. в мире было выполнено более 48 000 трансплантаций ПЖ, наиболее частым видом была СТП и ПЖ (International Pancreas Transplant Registry (2016)). Опыт российской трансплантологии к настоящему времени составляет более 140 наблюдений СТП и ПЖ. Операция СТП и ПЖ была предложена для защиты пересаженной почки от возвратной ДН трансплантата. Не являясь основной целью операции, инсулинонезависимость представляет собой фактор, увеличивающий срок жизни пациентов и пересаженных органов, значительно улучшающий качество жизни (КЖ) пациентов и отдаленные послеоперационные результаты.

Однако, в настоящее время единого мнения ученых о преимуществе СТП и ПЖ над изолированной трансплантацией почки нет. Также разнятся данные по факторам, влияющим на выживаемость реципиентов и почечных аллотрансплантатов (ПАТ). Все вышеизложенное обосновывает актуальность выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить преимущество сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы в лечении терминальной стадии диабетической нефропатии.

Задачи исследования

1. Проанализировать выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы и изолированной трансплантации почки при терминальной стадии диабетической нефропатии в течение 36 месяцев с момента операции.

2. Выявить основные факторы, влияющие на показатели выживаемости в отдаленном периоде после операции.

3. Оценить частоту развития возвратной диабетической нефропатии почечного аллотрансплантата по данным пункционной биопсии трансплантата.

4. Оценить качество жизни пациентов после изолированной трансплантации почки и сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на основании опросника SF 36.

Научная новизна

Проведен сравнительный анализ выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, и после изолированной трансплантации почки.

Выявлены факторы, влияющие на показатели выживаемости в отдаленном периоде после трансплантации у пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы, после изолированной трансплантации почки.

Определена частота развития диабетической нефропатии по данным пункционной биопсии почечного трансплантата.

Оценено качество жизни у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы и изолированной трансплантации почки.\

Практическая значимость

Основываясь на полученных данных, продемонстрировано, что предотвращение развития и своевременная коррекция отрицательно влияющих факторов позволяет увеличить выживаемость.

Трансплантация почки у пациентов с СД 1 типа, с целью улучшения их качества жизни и предотвращения развития возвратной диабетической нефропатии, предпочтительно должна выполняться сочетано с поджелудочной железой.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, является методом выбора в лечении диабетической нефропатии терминальной стадии, увеличивающая выживаемость пациентов и нефротрансплантатов.

2. Выявление и коррекция отрицательно влияющих на выживаемость реципиентов и трансплантатов факторов, позволит улучшить отдаленные результаты трансплантации.

3. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы позволяет предотвратить развитие возвратной диабетической нефропатии, что подтверждается данным пункционной биопсии почечного трансплантата, по которой возвратная диабетическая нефропатия была выявлена только у пациентов после изолированной трансплантации почки.

4. Оценка качества жизни больного после СТП и ПЖ, наряду с клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования, позволяет получить полное представление об изменениях в состоянии больного и комплексно оценить эффективность трансплантации.

Апробация результатов

Основные результаты исследования представлены в виде постерного доклада на “Неделе Нефрологии” 2015г. 15-19 сентября в г. Санкт-Петербург, доложены на III Съезде Российского общества хирургов-гастроэнтерологов в г. Геленджике, 1-3 ноября 2016г. 7 ноября 2018г доложены на проблемно-плановой комиссии № 8 «Трансплантация клеток, тканей и органов» НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского.

Апробация работы состоялась 19 декабря 2018 года на проблемно-плановой комиссии № 8 «Трансплантация клеток, тканей и органов» НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского.

Личное участие

Автор принимал участие в послеоперационном ведении больных, рассматриваемых в данной диссертации. Автором выполнен аналитический обзор литературы, систематизация клинических наблюдений, интерпретированы результаты основных клинических и

инструментальных исследований и выполнен их статистический анализ, сформулированы выводы, практические рекомендации и основные положения, выносимые на защиту.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы и содержит информацию по оценке функций пересаженных органов.

Внедрение в практику

Положения, представленные в диссертационной работе, используются в работе отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Основные материалы данной диссертационной работы могут быть рекомендованы для применения в отделениях трансплантации почки и поджелудочной железы, хирургических и терапевтических отделениях, занимающихся лечением больных сахарным диабетом с почечным трансплантатом и трансплантатом поджелудочной железы.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 19 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рецензируемых ВАК РФ, 14 тезисов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах, иллюстрирована 30 рисунком и 16 таблицами, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, состоящего из 208 источников литературы, из которых 54 - на русском языке и 154 - на английском.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положен комплексный ретроспективный анализ 79 наблюдений пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным терминальной ДН, которым с января 2007 г. по декабрь 2014 г. в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского были выполнены СТП и ПЖ или аллотрансплантация почки (АТП). Среди реципиентов было 44 женщины (55,7%) и 35 мужчин (44,3%). Возраст пациентов колебался от 25 до 63 лет, средний возраст пациентов составил $39 \pm 7,6$ лет. Здесь и далее $M \pm SD$ означает среднее значение \pm стандартное отклонение. Средний индекс массы тела (ИМТ) пациентов составил $21,85 \pm 4,3$, среди них реципиентов с ИМТ от 16 до 18,5 было 9 (11,4%); от 18,5 до 25 – 56 (70,9%); от 25 до 30 – 12 (15,2%); 2 пациента (2,5%) имели ожирение 1 степени, их ИМТ составил 31. У 30 пациентов (38%) была 0 (I) группа крови, у 31 (39,2%) – А (II) группа крови, у 16 (20,3%) – В (III) группа крови, у 2 (2,5%) – АВ (IV) группа крови. Продолжительность СД к моменту трансплантации составила 24 (20;30) года. Здесь и далее $Me (Q1; Q3)$ означает медиана (нижний квартиль; верхний квартиль). Перед трансплантацией 72 пациента (91,1%) получали заместительную почечную терапию: 48 пациентам (66,7%) проводился ПГД, 24 пациентам (33,3%) – программный амбулаторный ПД в течение от 2 до 109 месяцев (средний срок заместительной терапии 7(2;23) месяцев). У 7 пациентов (8,9%) АТП была выполнена до начала заместительной терапии. Органы для трансплантации были изъяты исключительно у доноров с бьющимся сердцем. Среди общего числа доноров было 62 (78,5%) мужчин и 17 (21,5%) женщин. Возраст доноров колебался от 18 до 60 лет и в среднем составил $33,1 \pm 10,6$ лет. Причиной смерти были необратимые изменения головного мозга. В большинстве наблюдений ($n=59$, 74,7%) они были следствием черепно-мозговой травмы, в остальных ($n=20$, 25,3%) – острого нарушения мозгового кровообращения. Срок холодовой ишемии почечного аллотрансплантата (ПАТ) варьировал от 1,5 до 21,5 часов и в среднем составил 8,9 (6;11) часа. Медиана совместимости по антигенам А I класса HLA составляла 1 (1;2), по антигенам В I класса HLA 2(1;2) и по антигенам D α II класса HLA 1 (1;2). Пациенты получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ИСТ) с индукцией моно- или поликлональными антителами. В абсолютном большинстве наблюдений ($n=51$, 64,5%) в качестве ингибитора кальциневрина (CNI) использовался такролимус. В 28 случаях (35,4%) использовался циклоспорин. В качестве второго компонента иммуносупрессивной терапии

препараты микофеноловой кислоты использовались в 100% случаев. В качестве индукционной ИСТ у 69 пациентов (87,3%) использовали моноклональные антитела (базиликсимаб), у 6 пациентов (7,6%) в качестве индукционной иммуносупрессивной терапии применяли поликлональные антитела (тимоглобулин или АТГАМ). У 4 пациентов (5%) индукция не проводилась.

Характеристика пациентов, доноров, оперативной техники и иммуносупрессивной терапии представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Основные характеристики пациентов, доноров, оперативной техники и иммуносупрессивной терапии

Реципиенты	
Мужчин, n (%)	35 (44,3)
Женщин, n (%)	44 (55,7)
Возраст, лет	39±7,6 *
ИМТ	21,85±4,3*
Продолжительность сахарного диабета к моменту трансплантации, годы.	24 (20;30) **
Продолжительность заместительной почечной терапии, мес.	7 (2;23) **
Доноры	
Мужчин, n (%)	62 (78,5)
Женщин, n (%)	17 (21,5)
Возраст, лет	33,1±10,6*
Причина смерти доноров	
Черепно-мозговая травма, n (%)	59 (74,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	20 (25,3)
Трансплантация	
Срок холодовой ишемии ПАТ, час	8,9 (6;11) **
Число совместимых антигенов по системе HLA	
- А, А	1 (1;2) **
- В, В	2 (1;2) **
- Dr, Dr	1 (1;2) **
Иммуносупрессивная терапия	
Такролимус, n (%)	51 (64,6)
Циклоспорин, n (%)	28 (35,4)
Базиликсимаб, n (%)	69 (87,3)
Тимоглобулин+Атгам, n (%)	6 (7,6)
Без индукции, n (%)	4 (5)

*- M±SD

** - Me (Q1; Q3)

Исходя из типа трансплантации, пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты с СД1 типа, которым была выполнена изолированная трансплантация почки. Вторая группа представлена больными с СД1 типа, которым произведена СТП и ПЖ.

Характеристики пациентов, доноров, техники операции и получаемой ИСТ в группах представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Основные характеристики пациентов, доноров, техники операции и получаемой ИСТ в группах

Реципиенты	Группа I (n=37)	Группа II (n=42)	p
Мужчин, n (%)	15(40,5)	20(47,6)	0,52
Женщин, n (%)	22(59,5)	22(52,4)	0,52
Возраст, лет	42,3±7,3*	35,2±6,2*	0,00001
ИМТ	22,9(20,9;25,7)**	20,7(19,4;22,5)**	0,06
Продолжительность сахарного диабета к моменту трансплантации, годы.	24,5(21;30)**	25,5(20;30)**	0,7
Продолжительность заместительной почечной терапии к моменту трансплантации, мес.	18(8;48)**	2,25(1;9)**	0,000001
Доноры			
Мужчин, n (%)	26 (70)	36 (85,7)	0,09
Женщин, n (%)	11 (30)	6 (14,3)	0,09
Возраст, лет	38,8± 11,5*	28,1 ± 6,7 *	0,000002
Причина смерти доноров			
Черепно-мозговая травма, n (%)	24(64,9)	35(83,3)	0,059
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	13(35,1)	7(16,7)	0,059
Трансплантация			
Срок холодовой ишемии ПАТ, час	11,2(7;15)**	6,8(5;8,5)**	0,000006
Число совместимых антигенов по системе HLA	1 (1;2)**	1 (1;2)**	0,2
- А, А	2 (1;2)**	2 (1;2)**	0,3
- В, В	1 (1;2)**	2 (1;2)**	0,002
- Dr, Dr			
Иммуносупрессивная терапия			
Такролимус, n (%)	13 (35,1)	38 (90,5)	0,00001
Циклоспорин, n (%)	24 (64,9)	4 (9,5)	0,00001
Базиликсимаб, n (%)	32(86,5)	37(88)	0,15
Тимоглобулин +Атгам, n (%)	1(2,7)	5(12)	0,15
Без индукции, n (%)	4(10,8)	0(0)	0,04

* - M±SD

** - Me (Q1; Q3)

Различия статистически значимы при p<0,05

По большинству основных характеристик (полу реципиента, ИМТ, продолжительности СД к моменту трансплантации и виду заместительной почечной терапии) статистически значимых отличий выявлено не было.

Расчет выживаемости проводился по методу Каплана-Майера. С целью выявления предикторов, отрицательно влияющих на выживаемость реципиентов и ПАТ, нами были

проанализированы антигеннезависимые и антигензависимые факторы (основные демографические и клинико-лабораторные (на сроке спустя 3 месяца после трансплантации) характеристики пациентов, характеристики трансплантационного материала, оперативной техники и иммуносупрессивной терапии).

Оценивали КЖ пациентов на основании данных опросника SF36. Для выявления основных факторов, оказывающих влияние на базовые показатели КЖ пациентов после трансплантации органов, проводился линейный, затем пошаговый множественный, регрессионный анализ. В качестве зависимых переменных выступали шкалы опросника SF-36, в качестве независимых – пол, возраст, продолжительность заболевания, продолжительность лечения заместительной почечной терапии, наличие или отсутствие артериальной гипертензии (АГ), уровень креатинина, протеинурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

С целью контроля состояния трансплантата выполняли ультразвуковое и доплеровское сканирование ПАТ, динамическую нефросцинтиграфию, пункционную биопсия ПАТ.

Клинико-лабораторный мониторинг состояния пациента и функционального состояния ПАТ осуществлялся на сроки 36 месяцев после трансплантации. Обследование проводилось на основе клинического наблюдения (оценка уровня артериального давления, водо-выделительной функции ПАТ, плотности и болезненности ПАТ методом пальпации), анализа лабораторных данных (общего анализа крови, биохимического анализа крови (креатинин, мочевины, холестерина (ХС)), глюкозы крови, суточной протеинурии, пробы Реберга – Тареева), оценки проводимой ИСТ. Повышение уровня креатинина крови более 150 мкмоль/л расценивалось как дисфункция ПАТ.

Статистическая обработка проводилась с применением статпакета Statistica for Windows v. 10.0, StatSoft Inc. (США). Нормальность распределения проверялась с применением критерия Шапиро-Уилка. При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее квадратичное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. При сравнении групп по качественным признакам применялся критерий Хи квадрат Пирсона, по качественным бинарным признакам - двусторонний точный критерий Фишера. При сравнении по количественным признакам двух групп применялся критерий Манна-Уитни. Достоверность различий кривых актуальной выживаемости устанавливалась с помощью статистических тестов Log rank и Breslow. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для выявления структуры изменений биохимических показателей в каждой группе, характеризующей общую тенденцию изменения этих показателей в процессе лечения, был

использован биномиальный критерий, который оценивает достоверность различий в количестве пациентов с разным характером изменения (значения показателя в результате лечения снизились или повысились). Достоверная согласованность изменений контролируемого показателя у пациентов в группе свидетельствует о не случайном характере изменения этого показателя в процессе лечения. Достоверность изменения в этом случае выявлялась с использованием парного Т-критерия, при этом использован стандартный порог значимости 0,05. Причем достоверность динамики этих показателей в каждой из двух групп пациентов, была выявлена на основе данных о количестве пациентов с увеличением или снижением значений исследованных параметров к 3-м годам после трансплантации, лечения по отношению к значениям с момента выписки из стационара.

Результаты исследования и их обсуждение

Выживаемость пациентов в течение первого года жизни после изолированной трансплантации почки оказалась выше, чем у реципиентов после СТП и ПЖ. Это связано со смертностью пациентов, по причине высокой частоты ранних и отдаленных хирургических осложнений после трансплантации ПЖ. Однако эти различия постепенно нивелируются и в поздние сроки с момента трансплантации выживаемость пациентов II группы становится выше. Так, однолетняя выживаемость пациентов I группы составила 91,8%, II - 88%, а трехлетняя уже 86,5% и 88% соответственно ($p=0,45$).

Данные выживаемости пациентов представлены в таблице 3, рисунок 1.

Таблица 3 - Выживаемость пациентов СД1 типа после трансплантации

Сроки после трансплантации	Выживаемость пациентов	
	группы I	группы II
3 месяца	100%	88%
6 месяцев	97%	88%
12 месяцев	91,8%	88%
24 месяца	89%	88%
36 месяцев	86,5%	88%

Несмотря на то, что различия в выживаемости пациентов обеих групп не достигали статистической значимости ($p=0,45$) (рисунок 1), по графику видно, что они к ней стремятся на более поздних сроках после трансплантации.

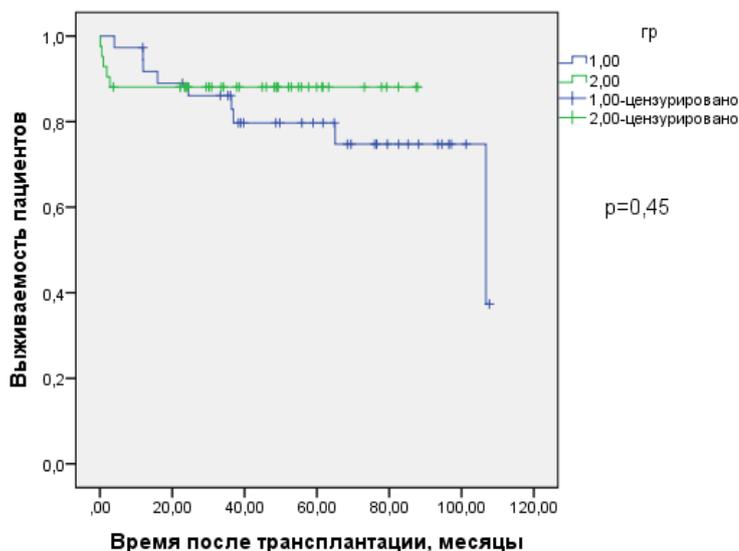


Рисунок 1 - Выживаемость реципиентов в зависимости от вида операции

Статистически значимое влияние на выживаемость реципиентов оказывали:

- анемия спустя 3 месяца с момента трансплантации: достоверно снижает выживаемость пациентов, страдающих СД 1 типа, после трансплантации. 3-летняя выживаемость составляла 94% и 75,9% соответственно ($p=0,017$). А при анализе по группам, только во II группе отмечено достоверное ее снижение при наличии у пациента анемии (96,7 и 66,7 % соответственно, $p=0,004$). В I группе 3-летняя выживаемость реципиентов, не имевших анемию в качестве сопутствующего синдрома, составила 90%, в то время, как у пациентов с анемией – 82,3% ($p=0,45$).

- дисфункция ПАТ: 3-летняя выживаемость при нормальной работе трансплантата составляла 90,9% и 69,2% при его дисфункции ($p=0,033$). При анализе выживаемости пациентов по группам, только в группе II отмечено статистически значимое влияние наличия/отсутствия дисфункции трансплантата. В I группе 3-летняя выживаемость при отсутствии дисфункции составила 87%, при ее наличии - 83% ($p=0,9$). А во II группе, 3-летняя выживаемость пациентов с адекватной функцией трансплантата составила 100%, а у пациентов с дисфункцией – 57% ($p=0,0001$).

- сроки нормализации уровня креатинина крови: нормализация в течение трех месяцев с момента операции, выживаемость пациентов достоверно увеличивает. 3-летняя выживаемость составляла 92,6% и 54,5% соответственно ($p=0,0001$). Помимо этого, отмечено достоверное увеличение выживаемости в каждой группе отдельно. Так, в группе I 3-летняя выживаемость

реципиентов составила 88% и 66,7% ($p=0,048$). В группе II выживаемость составила 97% и 50% соответственно ($p=0,0001$).

- гипергликемия: выживаемость всех пациентов с эугликемией достоверно выше. Так, уровень 3-летней выживаемости составил 94,7% и 80,5% соответственно ($p=0,008$). Нами не отмечено статистически достоверного влияния гликемии на выживаемость пациентов группы I. 3-летняя выживаемость составила 92% и 83,3% ($p=0,1$). А вот во II группе мы выявили наличие статистически достоверного влияния гликемии на 3-летнюю выживаемость пациентов (96,5% и 69,2% соответственно) ($p=0,009$).

- АГ: у пациентов с нормальными показателями систолического и диастолического артериального давления спустя 3 месяца после трансплантации выживаемость достоверно выше, уровень 3-х летней выживаемости составил 94,2% и 74,1% соответственно ($p=0,0001$). Различия в выживаемости реципиентов I группы при отсутствии или наличии АГ не достигали статистической значимости, 3-х летняя выживаемость составила 90% и 74% ($p = 0,08$). В свою очередь, у пациентов II группы эти различия были значимы, выживаемость к 3-м годам составила 96,8% и 60% соответственно ($p = 0,002$).

Нами не отмечено статистически достоверных отличий ($p=0,77$) в выживаемости нефротрансплантатов у пациентов обеих групп в сроки 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев – см. таб. 4 и рис. 2.

Таблица 4 - Выживаемость почечных трансплантатов

Сроки после трансплантации	Выживаемость ПАТ группы I	Выживаемость ПАТ группы II
3 месяца	100%	95%
6 месяцев	100%	95%
12 месяцев	97%	95%
24 месяца	97%	95%
36 месяцев	97%	95%

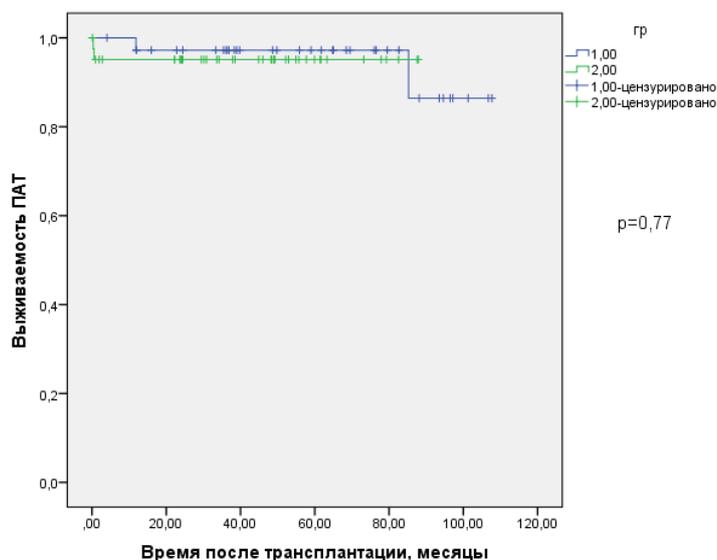


Рисунок 2 - Выживаемость трансплантата почки в зависимости от вида операции

Статистически значимое влияние на выживаемость ПАТ оказывали:

- анемия: достоверно снижала выживаемость ПАТ всех пациентов СД 1 типа, 3-х летняя выживаемость составила 100% и 89,6% соответственно ($p=0,004$). При рассмотрении по группам достоверного различия в выживаемости ПАТ первой группы нами не получено. Выживаемость к 3 годам составила 100% у пациентов, не имеющих анемию и 94% при ее наличии ($p=0,74$). Однако, во второй группе выявлено достоверное различие, выживаемость ПАТ составила 100% и 83% соответственно ($p=0,017$).

- дисфункция ПАТ: наличие дисфункции снижает выживаемость ПАТ всех реципиентов. Так, 3-х летняя выживаемость ПАТ составляет 100% и 76,9% соответственно ($p=0,0001$). Вклад в выживаемость пациентов I группы данный показатель не вносит, 3-х летняя выживаемость составила 100% и 83,3% ($p=0,13$). Что же касается II группы, то получено статистически значимое влияние наличия/отсутствия дисфункции ПАТ. Выживаемость к 3 годам составила 100% при отсутствии дисфункции ПАТ и 71,4% при ее наличии ($p=0,001$).

- сроки нормализации уровня креатинина крови: нормализация уровня креатинина крови в течение трех месяцев с момента операции достоверно увеличивает выживаемость ПАТ как у всех пациентов в целом, так и в группах отдельно. Выживаемость ПАТ к трем годам у исследуемых пациентов составила 100% и 72,7% соответственно ($p=0,0001$). В I группе 3-х летняя выживаемость составила 100% и 66,7%, а во II 100% и 75% соответственно для пациентов с нормализацией креатинина на ранних и более поздних сроках ($p=0,0001$ и $p=0,001$).

- гипергликемия: нами не получено ее влияния на выживаемость ПАТ всех пациентов. 3-летняя выживаемость при гипергликемии составила 92,7%, при эугликемии 100% ($p=0,06$). Также мы не отметили статистически достоверного влияния на выживаемость ПАТ I группы. 3-летняя выживаемость составила 100% и 95,8% соответственно ($p=0,36$). Однако, мы получили, что у пациентов II группы гипергликемия достоверно снижает выживаемость ПАТ. Уровень выживаемости к трем годам составил 100% при нормогликемии и 84,6% при гипергликемии ($p=0,025$).

- АГ: снижает выживаемость всех ПАТ пациентов СД 1 типа после трансплантации. К трем годам она достигала 100% у пациентов с нормальным уровнем артериального давления и 88,9% с АГ ($p=0,007$). Различия в выживаемости реципиентов I группы при отсутствии или наличии АГ не достигали статистической значимости, 3-х летняя выживаемость составила 100% и 94,1% ($p=0,15$). В свою очередь, у пациентов II группы эти различия были значимы. Выживаемость к 3-м годам составила 100% и 80% соответственно ($p=0,011$).

Средние показатели КЖ обследованных пациентов после трансплантации органов по шкалам опросника SF-36 представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Показатели качества жизни пациентов после трансплантации органов

Качество жизни	Группа I	Группа II	p
Физическое функционирование (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль))	67,5(42;82,5)	90 (85;95)	$p=0,009$
Ролевое функционирование	68,7±44	72,9±32	$p=0,74$
Интенсивность боли	83,8±28,8	86±21,9	$p=0,77$
Общее состояние здоровья	47 (31;57)	62(47;73,5)	$p=0,055$
Жизненная активность	50(40;70)	75(67,5;82,5)	$p=0,013$
Социальное функционирование	74±30,7	82,8±18,7	$p=0,29$
Ролевое эмоциональное функционирование	69,4±46	91,6±22,5	$p=0,058$
Психическое здоровье	58(52;76)	78(56;88)	$p=0,28$

При сравнении параметров КЖ пациентов двух групп выявлено, что по всем шкалам (физическое, ролевое, социальное и эмоциональное функционирование, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность и психическое здоровье) у пациентов после СТП и ПЖ КЖ выше. Пациенты второй группы оценивали себя выше по шкалам психического состояния, что может быть обусловлено отсутствием тревоги и депрессивных настроений, лучшим эмоциональным состоянием.

Так, при морфологическом исследовании ПАТ установили, что у 1 (4,3%) пациента патологии не обнаружено и у 22 (95,7%) пациентов выявлены изменения, как моно патология,

так и различные их сочетания. Нами выявлено, что причинами снижения функции трансплантированной почки являются: острый криз отторжения (ОКО) и хроническое отторжение трансплантата (ХОТ), хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН), пограничные изменения (ПИ), возвратная ДН, токсичность ингибиторов кальциневрина (CNI). Структура морфологических изменений ПАТ, представлена в таблице 6 и на рисунке 3.

Таблица 6 - Структура и частота морфологических изменений ПАТ.

Морфологическая патология	Количество пациентов
ОКО	9 (32,1 %)
ХТН	9 (32,1%)
ПИ	4 (14,3%)
Возвратная ДН	3 (10,7%)
ХОТ	2 (7,2%)
Токсичность CNI	1(3,6%)
Всего, n	28 (100%)

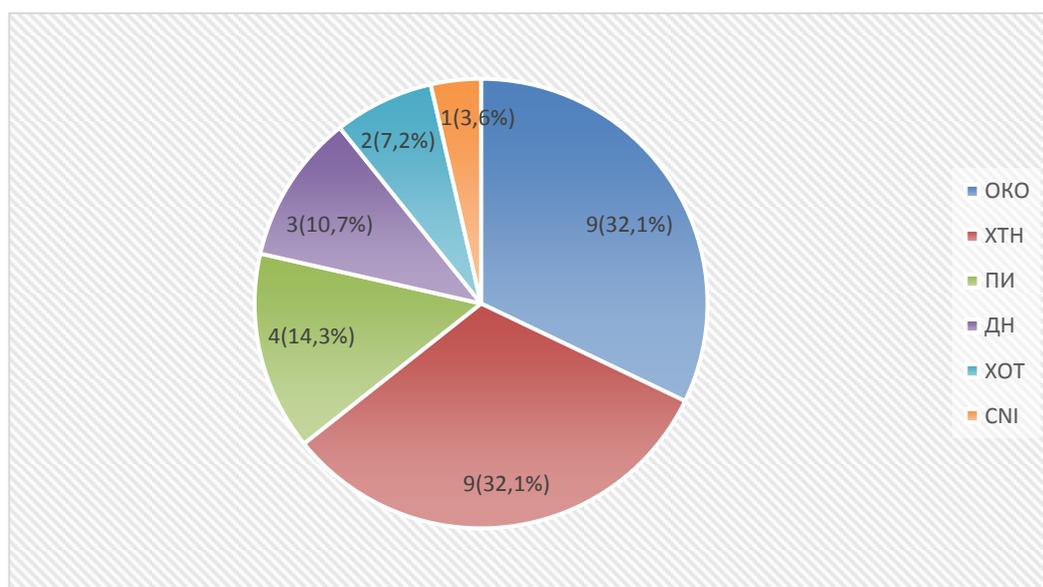


Рисунок 3 - Структура морфологических изменений ПАТ

Так, ОКО был диагностирован у 9 (32,1%) пациентов.

ХТН различной степени выраженности в 9 (32,1%) случаях.

ПИ выявлены в 4 (14,3%) наблюдениях. Признаки возвратной ДН отмечены в биоптатах 3 пациентов (10,7%). ХОТ диагностировано в 2 (7,2%) случаях. В 1 (3,6%) случае мы наблюдали токсичность CNI.

Помимо этого, мы провели оценку частоты встречаемости возвратной ДН и другой патологии в каждой группе отдельно. Полученные результаты представлены в таблице 7 и на рисунке 4.

Таблица 7 - Структура и частота морфологических изменений ПАТ в группах I и II

Морфологическая патология	Группа I (n=11)	Группа II (n=17)	Достоверность различий, p
ОКО, n (%)	3 (27,3%)	6 (35,3%)	0,65
ХТН, n(%)	2 (18,2%)	7 (41,1%)	0,2
ПИ, n (%)	2 (18,2%)	2 (11,8%)	0,63
Возвратная ДН, n (%)	3 (27,3%)	0	0,02
ХОТ, n (%)	1 (9%)	1 (5,9%)	0,74
Токсичность СНИ, n (%)	0	1 (5,9%)	0,41

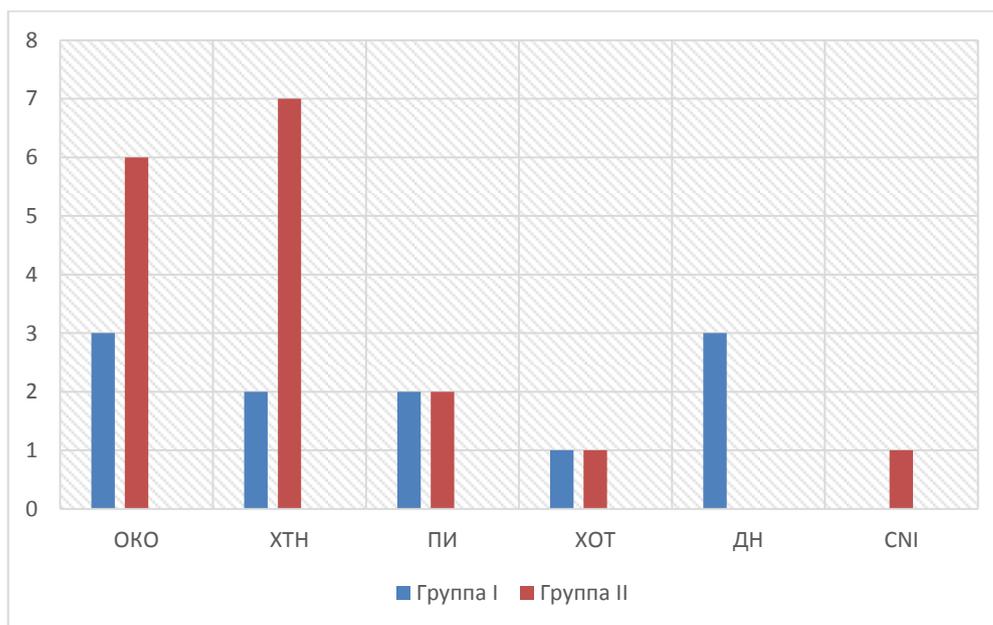


Рисунок 4 - Структура и частота морфологических изменений ПАТ в группах I и II

Таким образом, морфологические изменения ПАТ (n=11) отмечены у 11 пациентов группы I. Наиболее часто встречаемой патологией явились ОКО и возвратная ДН, каждая из которых была обнаружена у 3 (27,3%) пациентов. Также, в равной доле (n= 2 (18,2%)) встречались ХТН и ПИ. ХОТ отмечено в 1 (9%) случае, признаков токсичности СНИ у пациентов группы I обнаружено не было.

Морфологические изменения ПАТ (n=17) были отмечены у 17 реципиентов группы II. В отличие от морфологических изменений, наблюдаемых у пациентов группы I, лидирующей патологией была ХТН (n=7 (41,1%)), а ОКО наблюдались в 6 (35,3%) случаях. Ни в 1 случае нами не были диагностированы признаки ДН. ПИ выявлены у 2 (11,8%) реципиентов, что совпадает с данными пациентов группы I. В равных долях (n=1, 5,9%) встречались ХОТ и токсичность СНИ.

Статистически значимыми оказались различия в обнаружении возвратной ДН, что подтверждает важную роль СТП и ПЖ в предотвращении развития данной патологии.

Клинико-лабораторные характеристики больных СД 1 типа обеих групп представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Клинико-лабораторные характеристики больных СД 1 типа по группам

Параметры	Группа I (n=32)	Группа II (n=37)	p
Гемоглобин (среднее значение±стандартное отклонение), г/л	108,8±14,5	103±15,4	p=0,09
Креатинин (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), мкмоль/л	110 (99; 128)	103 (91; 110)	p=0,056
Мочевина (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), ммоль/л	8,9 (6,8;12)	6,9 (5,4;8,4)	p=0,004
Холестерин (среднее значение±стандартное отклонение), ммоль/л	6±1,3	4,5±0,9	p=0,000001
СКФ (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), мл/мин	68 (58;74)	73,7 (55;90)	p=0,24
Протеинурия (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), г/сут	0,12 (0;0,25)	0,11 (0;0,28)	p=0,88
Глюкоза (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), ммоль/л	8,95 (6,2;11,5)	4,85 (4,55;5,3)	p=0,000001
Концентрация: Такролимус (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), нг/мл	7,1 (6,6;8,1)	6,9 (5,7;8,2)	p=0,54
Циклоспорин (среднее значение±стандартное отклонение), нг/мл	179±67,4	159±42,8	p=0,62
АД (медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)), мм.рт.ст: -систолическое -диастолическое	140 (130;150) 90(80;90)	120(110;130) 72 (70;80)	p=0,000002 p=0,000001

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что у пациентов обеих групп сохраняется умеренная анемия, достигнут целевой уровень креатинина крови,

реципиенты I группы имели повышенный уровень ХС, а у II группы его уровень не выходил за пределы референтных значений, СКФ в обеих группах соответствовала общепринятым нормам, протеинурия также не превышала допустимых величин, гликемия наблюдалась лишь у пациентов I группы, концентрация СNI в двух группах не отличались, реципиенты I группы имели более высокий уровень как систолического, так и диастолического артериального. Статистически достоверные отличия отмечены по следующим показателям: значениям мочевины, уровню ХС и глюкозы крови, уровню систолического и диастолического артериального давления.

Так, у пациентов I группы мочевина крови статистически значимо выше, чем у пациентов II группы ($p=0,004$) (рисунок 5).

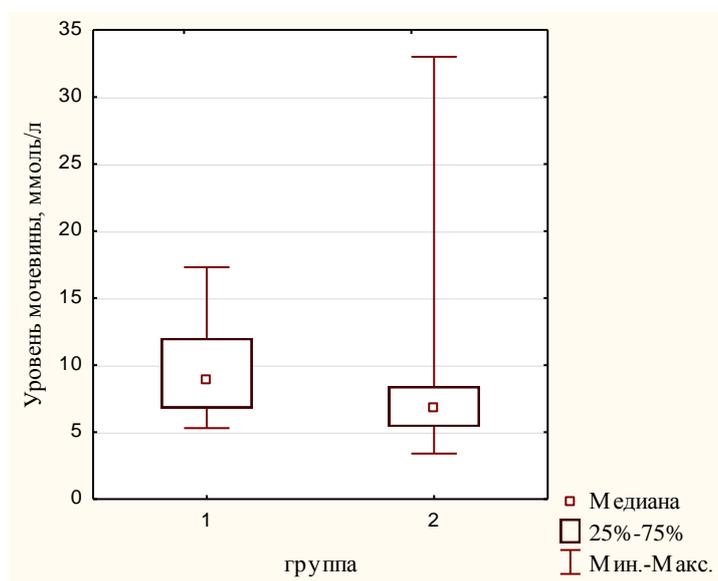


Рисунок 5 - Диапазон изменения уровня мочевины крови у пациентов перенесших АТПП и СТП и ПЖ

Средний уровень ХС у пациентов группы I статистически выше по сравнению со средним уровнем ХС пациентов группы II ($p=0,000001$) (рисунок 6).

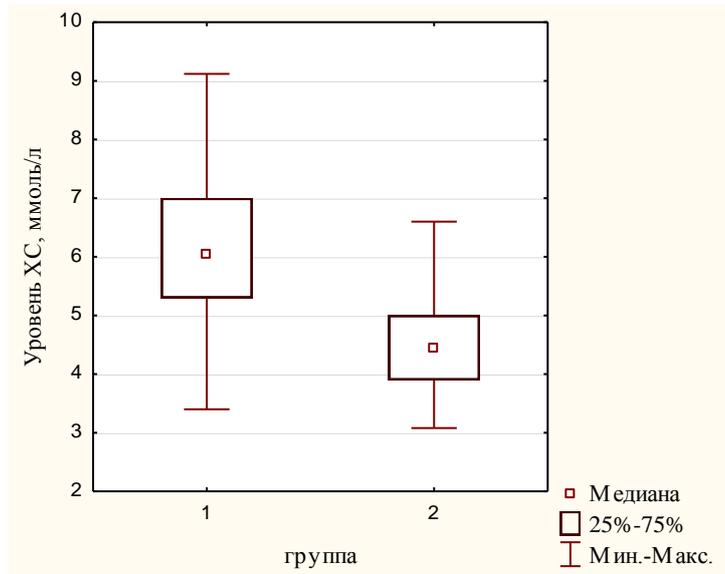


Рисунок 6 - Диапазон изменения уровня ХС у пациентов перенесших АТПП и СТП и ПЖ

Значения уровня глюкозы крови достоверно отличались между собой ($p=0,000001$) (рисунок 7), что вполне ожидаемо, учитывая нормализацию углеводного обмена и отсутствие инсулинотерапии у пациентов II группы.

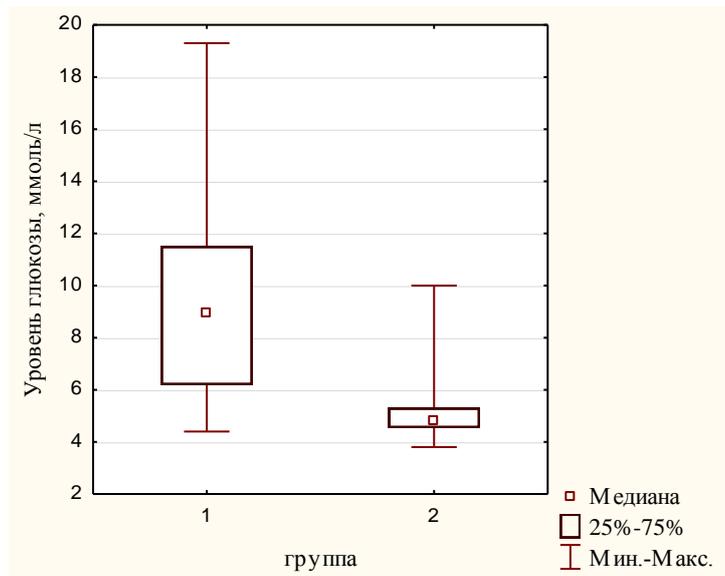


Рисунок 7 - Диапазон изменения уровня глюкозы крови у пациентов перенесших АТПП и СТП и ПЖ

Среди пациентов I группы уровень САД и ДАД достоверно выше ($p=0,000002$ и $p=0,000001$) (рисунок 8 и 9).

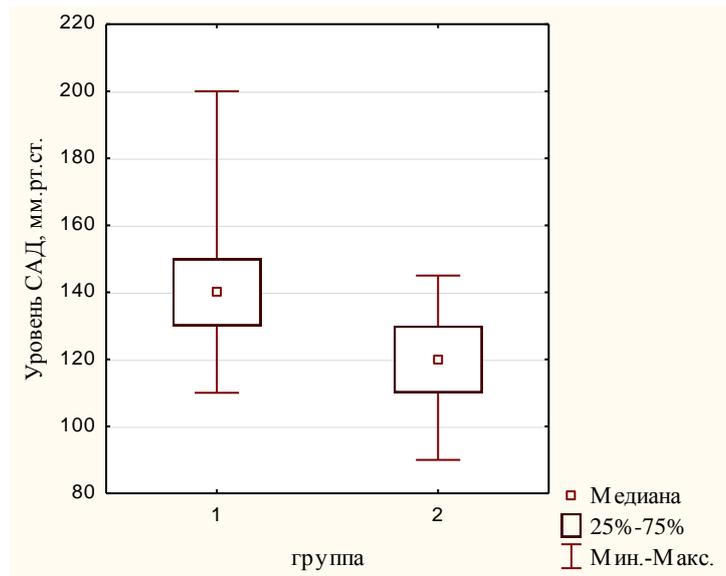


Рисунок 8 - Диапазон изменения уровня САД у пациентов перенесших АТПП и СТП и ПЖ

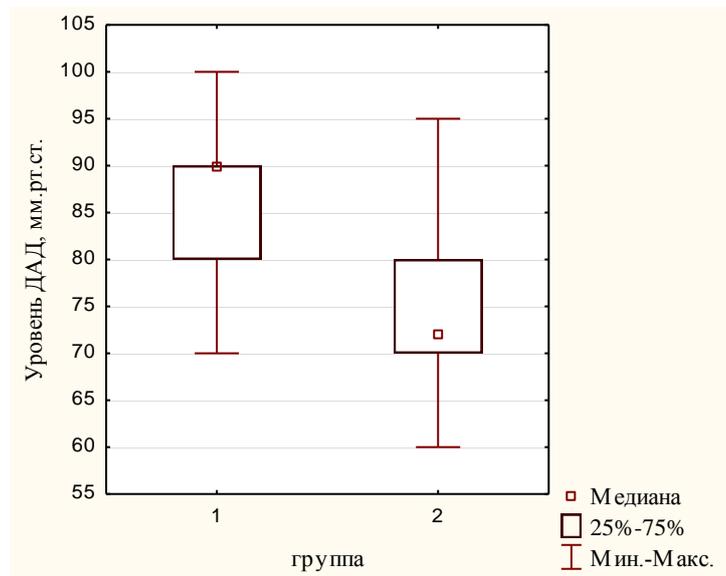


Рисунок 9 - Диапазон изменения уровня ДАД у пациентов перенесших АТПП и СТП и ПЖ

ВЫВОДЫ

1. 3-летняя выживаемость пациентов и почечных трансплантатов у пациентов группы I и II достоверно не различалась и составила 86,5% и 88% ($p=0,45$) для пациентов и 97% и 95% ($p=0,77$) для трансплантатов почки соответственно.

2. Факторами риска, отрицательно влияющими на выживаемость пациентов и почечных трансплантатов в отдаленном периоде после трансплантации, являются: анемия, наличие

дисфункции почечного трансплантата, поздняя нормализация уровня креатинина крови, гипергликемия, артериальная гипертензия.

3. Морфологические признаки возвратной диабетической нефропатии были отмечены исключительно у пациентов после изолированной трансплантации почки. Ее частота составила 27,3% через 36 месяцев после трансплантации.

4. Качество жизни у пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы достоверно выше по шкалам физического функционирования ($p=0,009$) и жизненной активности ($p=0,013$).

5. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы является предпочтительным методом лечения терминальной диабетической нефропатии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При выборе типа трансплантации для пациентов с СД 1 типа, осложненным терминальной почечной недостаточностью, с целью улучшения качества жизни пациентов и предотвращения развития у них возвратной диабетической нефропатии, выбор должен быть сделан в пользу сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы.

С целью увеличения выживаемости пациентов и почечных трансплантатов после трансплантации необходима нормализация уровня артериального давления, глюкозы крови, адекватная коррекция анемии и тщательный контроль функции трансплантата почки. В связи с этим, необходимо совместное наблюдение пациента группой специалистов: нефрологом, эндокринологом, кардиологом.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Сочетанная трансплантация почки и панкреатодуоденального комплекса в лечении сахарного диабета. /Ржевская О.Н., Тарабарко Н.В., Новиков В.К., Епифанов С.Ю., Лазарева К.Е., Загородникова Н.В.//Материалы Всероссийского съезда трансплантологов. Москва, 2008,стр. 158-159.

2. Влияние иммуносупрессивных препаратов на углеводный обмен. / Лазарева К.Е., Епифанов С.Ю., Тарабарко Н.В., Загородникова Н.В.// Материалы Всероссийского съезда трансплантологов. Москва, 2008,стр. 135-136.

3. **Нарушение метаболизма глюкозы после трансплантации органов. / Лазарева К.Е., Тарабарко Н.Н., Муратова Н.Ш., Загородникова Н.В., Исаев А.Р.// Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2008., том 10, №3, с. 43-53.**

4. Коррекция метаболического синдрома в ранние сроки после пересадки почки у больных с хроническим заболеванием почки. / Ржевская О.Н., Загородникова Н.В., Лазарева К.Е., Анисимов Ю.А., Пинчук А.В.// Материалы VI Всероссийского съезда трансплантологов. Москва, 2012, стр.71.
5. Развитие посттрансплантационного сахарного диабета у пациентов после пересадки почки./ Пинчук А.В., Ржевская О.Н., Лазарева К.Е., Шмарина Н.В., Загородникова Н.В., Балкаров А.Г., Сторожев Р.В., Дмитриев И.В., Анисимов Ю.А.// Материалы VI Всероссийского съезда эндокринологов. Москва, 2012, стр. 186.
6. Лечение метаболического синдрома в ранние сроки после пересадки почки у больных с хронической почечной недостаточностью./ Ржевская О.Н., Загородникова Н.В., Лазарева К.Е., Пинчук А.В.// Трансплантология, 2012, №1-2, стр. 65-69.
- 7. Анализ частоты метаболических нарушений после трансплантации почки в ранний послеоперационный период./ Загородникова Н.В., Ржевская О.Н., Лазарева К.Е., Шмарина Н.В., Пинчук А.В.// Клиническая нефрология. Москва, 2013, №3, стр. 17-19.**
8. Коррекция дислипидемии у больных в ранние сроки после пересадки почки./ Ржевская О.Н., Загородникова Н.В., Лазарева К.Е., Шмарина Н.В.// Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов Ленинградской областной клинической больницы. Санкт-Петербург, 2013,стр.336-337.
9. Опыт применения адваграфа при трансплантации почки./ Хубутия М.Ш., Шмарина Н.В., Загородникова Н.В., Ржевская О.Н., Сторожев Р.В. // Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов Ленинградской областной клинической больницы. Санкт-Петербург, 2013,стр.339-340.
10. Эффективность и безопасность применения вазопростана у реципиентов почечного трансплантата./ Загородникова Н.В., Сторожев Р.В., Шмарина Н.В., Анисимов Ю.А.// Актуальные вопросы клинической медицины: сборник научных трудов Ленинградской областной клинической больницы. Санкт-Петербург, 2013,стр.328-329.
11. Трансплантация почки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа./ Лазарева К.Е., Загородникова Н.В., Ржевская О.Н., Пинчук А.В.// Материалы VII Всероссийского съезда эндокринологов. Москва, 2015, стр. 106.
12. Мониторинг функции почечного трансплантата радионуклидным методом./ Сняжкова О.Г., Кудряшова Н.Е., Мигунова Е.В., Пинчук А.В., Ржевская О.Н., Загородникова Н.В., Баркалая Н.А. // Невский радиологический форум. Санкт – Петербург, 2015, стр.626-629.

13. Развитие посттрансплантационного сахарного диабета у пациента после трансплантации почки и панкреатодуоденального комплекса / К.Е. Лазарева, Н.В. Загородникова, Н.В. Шмарина, А.В. Пинчук // Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра: сб. тез. VII Всерос. конгр. эндокринологов, г. Москва, 2-5 марта 2016 г. –М., 2016. - С. 192.

14. Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы - опыт НИИ СП имени Н. В. Склифосовского / А.В. Пинчук, Ю.А. Анисимов, Р.В. Сторожев, И.В. Дмитриев, Н.В. Загородникова [Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии : материалы III съезда общерос. обществ. организации Рос. о-во хирургов-гастроэнтерологов, г. Геленджик, 1-3 нояб. 2016г.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии.-2016.-№3.-С.111.

15. **Причины развития и методы коррекции посттрансплантационного сахарного диабета / К.Е. Лазарева, О.Н. Ржевская, Н.В. Загородникова // Трансплантология.-2017.- Т.9,№4.-С.335-349.**

16. **Оценка качества жизни пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы / Н.В. Загородникова, Р.В. Сторожев, Ю.А. Анисимов, К.Е. Лазарева, И.В. Дмитриев, О.Ю. Микита, А.В. Пинчук // Трансплантология.-2017.- Т.9, №3.-С.236-241.**

17. Посттрансплантационный сахарный диабет как осложнение иммуносупрессивной терапии после пересадки почки / К.Е. Лазарева, Н.В. Загородникова, Р.В. Сторожев // Московская трансплантология: трансплантация органов. Жизнь после трансплантации: материалы 7-й науч.-практ. конф. совместно с образоват. сессией, (г. Москва, 17 мая 2017г.).- М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2017.- (Труды ин-та, Т.238).-С.58-59.

18. Посттрансплантационный сахарный диабет как осложнение иммуносупрессивной терапии / К.Е. Лазарева, О.Н. Ржевская, Н.В. Загородникова // Сахарный диабет - пандемия XXI века: сб. материалов VIII (XXV) Всерос. диабетологического конгресса с междунар. уч. (г. Москва, 28 февраля – 3 марта 2018 г.).-М.: УП ПРИНТ. -2018. -С. 476.

19. Трансплантация поджелудочной железы с изолированным кровоснабжением по селезеночной артерии / Ю.А. Анисимов, А.С. Кондрашкин, И.В. Ходилина, Н.В. Загородникова, И.В. Дмитриев // Актуальные вопросы неотложной медицины: материалы 1-й научно-практической конференции молодых специалистов учреждений здравоохранения ДЗ г. Москвы (г. Москва, 19 апр.2018 г.). - М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2018.- (Труды ин-та, Т.239).-С.9.

Список сокращений

CNI - ингибиторы кальциневрина

АГ – артериальная гипертензия

АТП – аллотрансплантация трупной почки

ДН - диабетическая нефропатия

ИМТ – индекс массы тела

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

КЖ – качество жизни

ОКО – острый криз отторжения

ПАТ – почечный аллотрансплантат

ПГД – программный гемодиализ

ПД – перитонеальный диализ

ПЖ – поджелудочная железа

ПИ – пограничные изменения

СД - сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СТП и ПЖ - сочетанная трансплантация панкреато - дуоденального комплекса и почки

ХОТ – хроническое отторжение трансплантата

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ХС – холестерин

ХТН – хроническая трансплантационная нефропатия