

Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа у реципиентов почечного трансплантата

Н.Д. Тронько,
И.П. Пастер

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа у реципиентов почечного трансплантата.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, почечный трансплантат, островки Лангерганса, трансплантация, клинические исследования.

Актуальность проблемы сахарного диабета

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) является хроническим заболеванием, поражающим генетически предрасположенных лиц, у которых инсулинсекретирующие β -клетки островков Лангерганса (ОЛ) поджелудочной железы избирательно и необратимо разрушены в результате аутоиммунной «атаки» организма [1].

Внедрение новых научных достижений в клиническую практику направлено на оптимизацию лечения СД и его осложнений, что

позволяет существенно улучшить качество жизни многих больных. Известно, что трансплантация ОЛ человека может обеспечить хороший гликемический контроль у больных СД без необходимости введения экзогенного инсулина [2].

При прогрессировании заболевания СД1 может привести к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, болезней сердца и инсульта [3].

Диабетическая нефропатия является серьезной причиной хронической болезни почек и терминальной стадии почечной недостаточности во всем мире, лечение которой предпо-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: pasteur@bigmir.net

Огляди

лагают регулярное проведение диализа или однократную трансплантацию почки [4, 5].

Значительный интерес представляет трансплантация ОЛ пациентам с СД1, которым ранее была выполнена трансплантация почки, поскольку у таких пациентов, по сравнению с теми, которым выполнена только трансплантация ОЛ, более выражена тяжесть основного заболевания, а также более высоки заболеваемость и смертность из-за сопутствующих осложнений СД [5, 6].

Хотя у пациентов с СД и терминальной стадией почечной недостаточности после трансплантации почки могут возникнуть определенные осложнения, многочисленные исследования показали, что трансплантация почки имеет несомненные преимущества по сравнению с другими методами поддерживающей заместительной почечной терапии (в частности, с гемодиализом и перитонеальным диализом), что связано с гораздо лучшей выживаемостью и качеством жизни пациентов [5].

Также существенное влияние на течение основного заболевания и эффективность лечения оказывает иммуносупрессивная терапия, поскольку некоторые иммунодепрессанты, которые применяют при трансплантации почки, оказывают негативное влияние на поджелудочную железу и способны провоцировать развитие СД [7].

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения СД1 у реципиентов почечного трансплантата.

Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа у реципиентов почечного трансплантата

Анализ данных официального сайта www.ClinicalTrials.gov дал 128 записей под ключевую фразу «Diabetes & Islet transplantation», в 19 из которых было упоминание о трансплантации почки [8]. ClinicalTrials.gov — это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (US Department of Health and Human Services) совместно с Национальным институтом здоровья (National Institute of Health) и Управлением по продовольствию и медикаментам (Food and Drug Administration), а в настоящее время поддерживается Национальной медицинской библиотекой (National Library of Medicine)

Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций. ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о клинических исследованиях по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний.

Для анализа были отобраны 6 клинических исследований по применению трансплантации ОЛ для лечения СД1 у реципиентов почечного трансплантата, для которых по состоянию на 15 февраля 2015 г. уже были опубликованы результаты на сайте www.ClinicalTrials.gov или в научных журналах (табл.).

Анализ дат начала клинических исследований (даты приведены согласно заявкам на проведение исследований) показал, что в 2000, 2003, 2007 и 2009 гг. было зарегистрировано по 1 исследованию и в 2005 г. — 2 исследования.

Средняя продолжительность 6 клинических исследований составляет около 9 лет и 7 месяцев (от 2 лет и 4 месяцев до 15 лет). Даты завершения исследований (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных исследования): в 2007, 2014, 2016 и 2018 гг. — по 1 исследованию и в 2015 г. — 2 исследования.

Текущий статус выполнения клинического исследования: «активное, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) — 3 исследования (50,00%); «завершено» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) — 2 исследования (33,33% от общего количества); «набор» (активный набор участников исследования) — 1 исследование (по 16,67%). В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2014 г. — для 5 исследований, в 2008 и 2009 гг. — для 2 исследований ежегодно.

Базовые учреждения клинических исследований расположены в США (4 исследования), Канаде, Китае и Франции (по 1 исследованию). Пять исследований проводятся в одном специализированном учреждении, исследование NCT00468117 выполняется в 9 учреждениях США и в 1 учреждении Канады.

В клиническом исследовании NCT00315588 были указаны 3 организации-соисполнителя (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетно-

Таблица. Клинические исследования по применению трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета 1-го типа у реципиентов почечного трансплантата

№	Характеристика клинического исследования
1	1. Islet Cell Transplantation in Patients With Type I Diabetes With Previous Kidney Transplantation. 2. NCT00315588 (2000/0329) // 12.2000-12.2015 // Активное, без набора // 12.2014. 3. Diabetes Research Institute, Miami, Florida, United States // National Institutes of Health (NIH) / Health Resources and Services Administration (HRSA) / Diabetes Research Institute Foundation. 4. Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) // Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States). 5. Препарат: трансплантация островков Лангерганса (20 субъектов) // лечение // нерандомизированное открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: II).
2	1. Islet Transplantation in Type 1 Diabetic Kidney Allograft Recipients: Efficacy of Islet After Kidney Transplantation (CIT-06). 2. NCT00468117 (DAIT CIT-06) // 01.2007-12.2018 // Активное, без набора // 05.2014. 3. University of California, San Francisco, San Francisco, California, United States / University of Miami, Miami, Florida, United States / Emory University, Atlanta, Georgia, United States / Northwestern University, Chicago, Illinois, United States / University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, United States / Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States / University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States / University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, United States / University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, United States / University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada // National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 4. James F. Markmann, M.D., Ph.D. (Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States) // National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 5. Процедура: трансплантация островков Лангерганса (24 субъекта) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: III).
3	1. Simultaneous Islet-Kidney Transplantation in Patients of Type 1 Diabetes With End-stage Renal Disease. 2. NCT00692562 (SIK2005) // 06.2005-12.2007 // Завершено // 06.2008. 3. Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China. 4. Jianming Tan, professor (Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China) // Fuzhou General Hospital, Fuzhou, Fujian, China. 5. Процедура: одномоментная трансплантация островков Лангерганса и почки (7 субъектов) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II).
4	1. Islet After Kidney Transplantation (IAK) in Patients With Type 1 Diabetes Using a Sirolimus/Tacrolimus/MMF-Based Immunosuppressive Regimen. 2. NCT00708604 (04033, DK56952) // 08.2005-06.2014 // Завершено // 07.2014. 3. City of Hope Medical Center, Duarte, California, United States // National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) 4. Fouad Kandeel, MD (City of Hope Medical Center, Duarte, California, United States) // City of Hope Medical Center, Duarte, California, United States. 5. Процедура: трансплантация островков Лангерганса (3 субъекта) // лечение // нерандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: I).
5	1. Islet Transplantation in Type 1 Diabetic Kidney Allograft Recipients. 2. NCT00888628 (IAK) // 05.2009-08.2016 // Активное, без набора // 03.2014. 3. Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States // Boston Area Diabetes Endocrinology Research Center (funded by NIDDK). 4. James F. Markmann, M.D., Ph.D. (Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States) // Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States. 5. Биологическое: очищенные островки Лангерганса поджелудочной железы (4 субъекта) // лечение // открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фазы: I, II).
6	1. Phase 2 Study of Islet Cell Transplantation in Patients With Type I Diabetes With Previous Kidney Transplantation With Steroid Free Immunosuppression. 2. NCT01123187 (CP 95/120, 98001, DGS 980032) // 03.2003-03.2015 // Вербовка // 02.2009. 3. University Hospital of Lille, Lille, Nord, France // Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France. 4. François Pattou, M.D., Ph.D. (University Hospital, Lille, France) / Marie-Christine Vantyghem, M.D. (University Hospital, Lille, France) / Christian Noel, M.D. (University Hospital, Lille, France) / Julie Kerr-Conte, M.D. (Université de Lille 2, Lille, France) // University Hospital, Lille, France. 5. Процедура: трансплантация островков Лангерганса (19 субъекта) // лечение // нерандомизированное открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: II).

Пояснения к таблице:

1 — официальное название клинического исследования;

2 — идентификатор исследования в системе ClinicalTrials.gov (идентификационные номера в других системах) // дата начала и дата завершения исследования // статус исследования // дата последней верификации медицинской документации исследования;

3 — базовая организация исследования // соисполнители выполнения исследования;

4 — главный исследователь исследования // спонсоры исследования;

5 — вид вмешательства исследования (количество субъектов исследования) // первичная задача исследования // дизайн исследования (фаза исследования).

Все данные в таблице приведены по состоянию на 15.02.2015.

VERTE ►

Огляди

сти), в остальных исследованиях — по 1 организации (в исследовании NCT00692562 отсутствовали организации-соисполнители).

В 5 клинических исследованиях был указан 1 главный исследователь (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования) и в 1 исследовании — 4 исполнителя.

В 5 клинических исследованиях в качестве спонсора исследования (инициатор исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) были указаны организации, корпорации или агентства, а в 1 исследовании (NCT00315588) — физическое лицо (главный исследователь Rodolfo Alejandro, M.D., University of Miami, Miami, Florida, United States).

Все клинические исследования были интервенционными, т.е., согласно протоколу, исследователь назначал субъектам диагностические, терапевтические или другие виды вмешательств с последующим наблюдением и проведением оценки медико-биологических результатов и/или последствий для здоровья.

По видам вмешательства клинические исследования были распределены на следующие группы: «процедура» — 4 (66,67%), «биология» — 1 (16,67%) и «медикаменты» — 1 (16,67%).

Среднее количество участников в клинических исследованиях составило около 13 субъектов (минимальное — 3, максимальное — 24).

Распределение для 3 клинических исследований (50,00% от общего количества) было нерандомизированное (распределение участников по группам по решению врача), и для 3 исследований (50,00%) информация отсутствовала.

Согласно классификации, 4 клинических исследования (66,67% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого использования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, а 2 исследования (33,33%) — для оценки только эффективности.

Во всех клинических исследованиях интервенционной моделью вмешательства была одиночная группа с однонаправленным исследованием, маскировка не использовалась (все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства), а основной целью было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения заболевания, синдрома или состояния).

Для клинических исследований были указаны следующие фазы исследований: I фаза (включает первоначальные исследования для определения метаболизма и фармакологических эффектов препаратов на человеческий организм, побочных эффектов, связанных с увеличением дозы, и для получения в ранние сроки данных об эффективности; может включать здоровых участников и/или пациентов) — 1 исследование (16,67% от общего количества); I/II фаза (представляет собой сочетание I и II фаз) — 2 исследования (33,33%); II фаза (включает контролируемые клинические исследования, проводимые для оценки эффективности препарата для конкретного показания или показаний у пациентов с исследуемым заболеванием или состоянием и для определения общих ближайших побочных эффектов и риска) — 2 исследования (33,33%); III фаза (включает расширенные контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, и предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) — 1 исследование (16,67%).

Показано, что результаты 25-50% клинических исследований, которые приведены на сайте ClinicalTrials.gov, не были опубликованы, а среднее время на публикацию остальных составляет около 2 лет [9, 10]. Хотя в большинстве исследований по применению метода трансплантации ОЛ для лечения СД1 у реципиентов почечных трансплантатов не предусматриваются научные публикации результатов, в 3 клинических исследованиях указаны 7 публикаций, 3 из которых автоматически индексируются в исследовании идентификатором ClinicalTrials.gov в Medline; только в 4 публикациях содержатся клинические результаты, которые вошли в представленный обзор. Поиск публикаций главных исследователей в базе данных медицинской информации Medline позволил выявить еще 3 статьи для включения в обзор.

Клиническое исследование NCT00315588

Проводится клиническое исследование эффективности аллотрансплантации ОЛ с иммуносупрессией (такролимус, сиролимус и стероидные гормоны) пациентам с СД1 и предшествующей успешной аллотрансплантацией почки [11].

Ранее главным исследователем Rodolfo Alejandro, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) были опубликованы результаты обследования 8 пациентов с СД1 в возрасте 29-41 год со средней продолжительностью заболевания 23 года (диапазон 18-29 лет), 7 из которых имели стабильные аллотрансплантаты почек в течение 1-11 лет до трансплантации ОЛ, и одному пациенту была выполнена одномоментная аллотрансплантация ОЛ и почки [12]. Два пациента достигли инсулиннезависимости в течение 36 и 38 дней; еще у 2 пациентов было отмечено отторжение трансплантатов ОЛ в течение одного месяца, и, следовательно, они были исключены из анализа.

Уровень HbA1c и потребность в инсулине для шести оставшихся пациентов, у которых постоянная функция ОЛ сохранялась более 60 дней, значительно снизились с $9,3 \pm 1,9\%$ до $6,4 \pm 1,0\%$ ($p=0,002$) и с $0,75 \pm 0,15$ Ед $\times$ кг $^{-1}\times$ день $^{-1}$ до $0,35 \pm 0,12$ Ед $\times$ кг $^{-1}\times$ день $^{-1}$ ($p<0,001$) соответственно [12]. У двух пациентов с длительным выживанием трансплантата была достигнута полная (или почти полная) нормализация уровней HbA1c и отсутствовали серьезные эпизоды гипогликемии в течение 6 лет. Снижение реакции С-пептида во время нагрузочных испытаний Sustacal свидетельствовало о снижении функции аллотрансплантатов ОЛ в течение 6 лет, несмотря на сохранения нормального или почти нормального уровня HbA1c.

Авторы публикации пришли к выводу, что трансплантация аллогенных ОЛ с достаточной массой пациентам с СД1 может привести к долгосрочной функции аллотрансплантатов ОЛ [12]. Кроме того, в сочетании с малыми дозами экзогенного инсулина функционирующие аллотрансплантаты ОЛ могут привести к более ранней нормализации уровня глюкозы в крови и значительному снижению уровня HbA1c. У реципиентов с функционирующим трансплантатом ОЛ, несмотря на постоянную необходимость в экзогенной инсулиновой терапии для поддержания нормального уровня HbA1c, в течение 6-летнего периода не наблюдалось тяжелых гипогликемических эпизодов. У этих пациентов было отмечено значительное улучшение метаболического контроля и потенциал к значительному уменьшению или остановке прогрессирования диабетических осложнений, что поддерживает идею дальнейшего применения аллотрансплантации ОЛ как метода лечения пациентов с СД1.

Также опубликованы данные, согласно которым в течение 40 ± 9 месяцев (9-72 месяца) после трансплантации ОЛ 7 реципиентам почки, находящимся на иммуносупрессивной терапии (такролимус и сиролимус), отмечены самые низкие показатели опросника о состоянии здоровья (HSQ 2,0) и негативное влияние трансплантации ОЛ на показатели здоровья, связанные с качеством жизни (HRQoL), по сравнению с 26 пациентами после трансплантации только ОЛ [13]. Так, восприятие здоровья составило 55 ± 6 после трансплантации ОЛ реципиентам почки против 69 ± 3 у реципиентов только ОЛ ($p<0,05$), физическая функция — 88 ± 5 против 95 ± 2 , роль ограничительно-эмоциональных проблем — 97 ± 3 против 96 ± 2 и энергия — 62 ± 4 против 71 ± 4 . Такие результаты могут быть обусловлены более серьезным характером основного заболевания.

Клиническое исследование NCT00468117

Проводится клиническое исследование эффективности аллотрансплантации ОЛ с последующей иммуносупрессией (антитимоцитарный глобулин и этанерцепт), предназначенной для реципиентов почек пациентам с СД1 и предшествующей трансплантацией почки [14].

При сравнении результатов трансплантации ОЛ девяти пациентам на фоне иммуносупрессивной терапии согласно Эдмонтонскому протоколу и восьми пациентам на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии реципиентам почечного трансплантата, включая стероидные гормоны, показан сходный потенциал ОЛ (количество ОЛ, необходимых для снижения потребности в инсулине на одну единицу при первой трансплантации у каждого пациента, а также максимальное снижение потребности в инсулине), а реципиенты обеих групп обрели инсулиннезависимость; масса функционирующих ОЛ и продолжительность выживания трансплантата оказалась выше у реципиентов почечного трансплантата [15]. Авторы делают вывод о преимуществах не-Эдмонтонской иммуносупрессивной терапии, включающей стероидные гормоны, что может быть обусловлено предшествующим применением препаратов, разрушающих Т-клетки, использованием низких доз стероидов и отказом от применения сиролимуса в сочетании с ингибитором кальциневрина.

Клиническое исследование NCT00692562

Проведено клиническое исследование эффективности и безопасности одновременной трансплантации ОЛ и почки у пациентов

Огляди

с СД1 и терминальной стадией почечной недостаточности на фоне иммуносупрессивной терапии с введением алемтузумаба (препарат моноклональных антител против антигена CD52 зрелых лимфоцитов) без применения глюкокортикоидов [16].

Семи пациентам со средним возрастом 39,7 года (диапазон 32-46 лет) и средней продолжительностью заболевания 14,8 года (9-25 лет) вводили по 11820 эквивалентов ОЛ на кг массы тела (10000-15556 эквивалентов ОЛ на 1 кг массы тела) [17]. Средняя продолжительность наблюдения составила 18,3 месяца (диапазон 13-31 месяц).

Из 3 пациентов, которые получили по одной инфузии ОЛ, один пациент стал инсулиннезависимым на 34-й день после манипуляции, а два других пациента снизили дозу инсулина более чем на 60%. Трем пациентам понадобилась вторая инфузия ОЛ в среднем через 45 дней (30-90) после первой инфузии [17]. Двое из них стали инсулиннезависимыми, а третьему требовалось по 8 МЕ инсулина в сутки. Еще один пациент после 3 инфузий также стал инсулиннезависимым.

Таким образом, 4 (57,1%) пациента стали инсулиннезависимыми в течение 1 года, а потребность в инсулине снизилась у всех пациентов после инфузий ОЛ до менее чем 25% от необходимой перед трансплантацией [17]. У всех пациентов до трансплантации наблюдались повторные эпизоды тяжелой гипогликемии, которые полностью исчезли после инфузий, что значительно улучшило качество жизни реципиентов.

У всех пациентов после трансплантации значительно возрос уровень С-пептида в сыворотке, что свидетельствует о продолжающемся функционировании ОЛ [17]. Так, концентрация С-пептида до трансплантации ОЛ была $<0,1-0,25$ нг/мл. Через один месяц после трансплантации ОЛ у всех пациентов концентрация С-пептида в сыворотке была выше 0,5 нг/мл и не уменьшалась с течением времени: через три месяца среднее значение натошак было $1,00 \pm 0,29$ нг/мл, а после приема пищи — $1,65 \pm 0,37$ нг/мл; через шесть месяцев — $1,30 \pm 0,56$ нг/мл и $1,71 \pm 0,44$ нг/мл соответственно; через двенадцать месяцев — $1,42 \pm 0,49$ нг/мл и $2,33 \pm 0,57$ нг/мл. Таким образом, все пациенты были С-пептид-положительными ($>0,5$ нг/мл) в течение первого года после трансплантации ОЛ.

У всех пациентов были отрицательные тесты на антитела к клеткам ОЛ, инсулину и глютаматдекарбоксилазе [17]. Все пациен-

ты после трансплантации ОЛ достигли почти нормальных значений HbA1c. Не наблюдалось каких-либо серьезных осложнений, связанных с процедурой трансплантации ОЛ.

Клиническое исследование NCT00708604

Проведено клиническое исследование безопасности и эффективности аллотрансплантации ОЛ с последующей иммуносупрессией (любое сочетание сиролимуса, такролимуса, микофенолата мофетила и преднизолона) пациентам с СД1 и предшествующей трансплантацией почки [18].

Пациенты с СД1, уремией и почечным трансплантатом прошли трансплантацию ОЛ (37 человек) и поджелудочной железы (162 человека) [19]. Контрольные группы для оценки выживания и эндотелиальной морфологии составили 42 пациента с СД1 и трансплантатом почки и 196 пациентов с СД1 и уремией, находящихся на гемодиализе.

Выживаемость пациентов была одинаковой в группах с трансплантатом ОЛ и трансплантатом поджелудочной железы, а также выше, чем в контрольных группах ($p < 0,05$) [19]. Пациенты с долгосрочно функционирующими ОЛ ($n=24$) показали лучшую выживаемость (100%, 100% и 90%), чем пациенты ($n=13$), у которых ОЛ потеряли свою функцию (84%, 75% и 45% через 1, 4 и 7 лет наблюдения соответственно, $p=0,02$).

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в группе с трансплантацией ОЛ (18%) была аналогична показателю группы с подсадкой только почки (19%), но ниже, когда анализировали только группу с долгосрочно функционирующими ОЛ (5%), для которой этот показатель был сравним со смертностью в группе с трансплантацией поджелудочной железы (8%) [19].

Также группа с долгосрочно функционирующими ОЛ показала хороший метаболический профиль с уменьшением потребности в экзогенном инсулине и стабильной секрецией С-пептида по сравнению с группой, в которой ОЛ потеряли свою функцию [19]. При оценке эндотелиальной морфологии, по данным биопсии кожи, группа с долгосрочно функционирующими ОЛ и группа с трансплантацией поджелудочной железы продемонстрировали уменьшение выраженности признаков повреждения эндотелия по сравнению с группой, в которой ОЛ потеряли свою функцию, и группой на гемодиализе. В группе с трансплантацией ОЛ атеротромботический профиль был лучше с более высоким уровнем природного белка антикоагулянта, чем в группе с гемодиализом.

В другой публикации этого же коллектива исследователей показано, что пациенты с успешной трансплантацией ОЛ ($n=24$, уровень С-пептида натощак $>0,5$ нг/мл в течение более 1 года) показали лучшую выживаемость трансплантата почки (100%, 83% и 83%), чем пациенты с неудачной трансплантацией ОЛ ($n=12$, уровень С-пептида натощак $<0,5$ нг/мл, 83%, 72% и 51% через 1, 4 и 7 лет наблюдения соответственно, $p=0,02$) [20]. Скорость клубочковой фильтрации в обеих группах была почти одинаковой. Микроальбуминемия значительно увеличилась только в группе с неудачной трансплантацией ОЛ (с $92,0 \pm 64,9$ до $183,8 \pm 83,8$, $p=0,05$) в отличие от группы с успешной трансплантацией ОЛ (с $108,5 \pm 53,6$ до $85,0 \pm 39,0$, $p>0,05$). Также в группе с успешной трансплантацией ОЛ отмечена большая иммунореактивность Na^+/K^+ -АТФазы в клетках почечных канальцев ($p=0,05$) и более высокая активность в эритроцитах ($p=0,03$). Уровень Na^+/K^+ -АТФазы в эритроцитах положительно коррелирует с уровнем циркулирующего С-пептида, но не с уровнем HbA1c.

Таким образом, трансплантация ОЛ пациентам с СД1, уремией и почечным трансплантатом улучшает их выживаемость, атеротромботический профиль и эндотелиальную морфологию, а также жизнеспособность и функцию почечного трансплантата.

Клиническое исследование NCT00888628

Проводится клиническое исследование эффективности и безопасности аллотрансплантации ОЛ с иммуносупрессией (анти-тимоцитарный глобулин кролика и базиликсимаб — препарат моноклональных антител против антигена CD52 зрелых лимфоцитов) пациентам с СД1 и предшествующей трансплантацией почки [21].

Опубликованные результаты главного исследователя James F. Markmann, M.D., Ph.D. (Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States) приведены в клиническом исследовании NCT00468117.

Клиническое исследование NCT01123187

Проведено клиническое исследование эффективности аллотрансплантации ОЛ с последующей иммуносупрессией (сиролимус и такролимус без стероидных препаратов) пациентам с СД1 и предшествующей трансплантацией почки [22]. Процедура состояла из трех последовательных чрескожных транспортальных инфузий свежих ОЛ в течение трех месяцев.

Опубликованы результаты трансплантации 12615 эквивалентов ОЛ на 1 кг массы (межк-

вартильный интервал 10933-15606) 23 пациентам с СД1 (11 мужчин и 12 женщин, 9 из которых ранее была выполнена трансплантация почки) со средним возрастом 44 года (МКИ=37-52) и средней длительностью заболевания 28 лет (МКИ=23-34), согласно Эдмонтонскому протоколу (антитела к рецептору интерлейкина-2, сиролимус и такролимус), в двух ($n=10$) или трех ($n=13$) инфузиях в течение 62 дней (МКИ=42-88) [23]. 72-часовой непрерывный мониторинг глюкозы проводили до и через 3, 6, 9, 12, 24 и 36 месяцев после трансплантации.

Показано, что в течение 3 лет функция трансплантата ОЛ была подтверждена значимым уровнем С-пептида в сыворотке крови 19 (82%) пациентов, а 10 (43%) пациентов остались инсулиннезависимыми с уровнем HbA1c 5,8% (МКИ=5,2-6,2) [23]. Уровень HbA1c снизился во всей группе с 8,3% (МКИ=7,3-9,0%) в начале исследования до 6,7% (МКИ=5,9-7,7%) через 3 года ($p<0,01$).

Средний уровень глюкозы, стандартное отклонение вокруг значения среднего уровня глюкозы, относительная длительность гликемии выше 10 ммоль/л (гипергликемия) и ниже 3 ммоль/л (гипогликемия) были значительно ниже после трансплантации ОЛ ($p<0,05$ по сравнению с исходными показателями) [23]. У 9 (39%) пациентов уровень HbA1c превысил 6,5%, что потребовало возобновления введения малых доз экзогенного инсулина. У 4 (8%) пациентов трансплантат ОЛ не функционировал.

Также функцию трансплантата ОЛ оценивали по β -счету от 0 (функция отсутствует) до 8 (отличная функция) [23]. Четыре результата непрерывного мониторинга глюкозы коррелировали с β -счетом ($p<0,001$). Тем не менее частичной функции трансплантатов ОЛ (β -счет >3) было достаточно, чтобы предотвратить гипогликемии; субоптимальная функция (β -счет >5) необходима для значительного улучшения среднего уровня глюкозы, стандартного отклонения вокруг значения среднего уровня глюкозы и гипергликемии; оптимальная функция (β -счет >7) необходима для нормализации этих показателей.

Выводы

Таким образом, изучению перспектив применения метода трансплантации островков Лангерганса для лечения сахарного диабета

Огляди

1-го типу у реципієнтів печиночного трансплантата укладається достаточне серйозне уваження, а відповідні клінічні дослідження допоможуть оцінити безпеку та ефективність застосування відповідних клінічних протоколів, а також вибрати оптимальні схеми лікування для пацієнтів.

Благодарность

Автори виражають подяку керівнику наукової бібліотеки Інституту А.А. Стаценку за технічну допомогу в підготовці рукопису.

Список использованной литературы

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулиноterapia: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tronko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow — K.: Medkniha, 2014. — 192 p.).
2. Shapiro A.M. Islet transplantation in type 1 diabetes: ongoing challenges, refined procedures, and long-term outcome // Rev. Diabet. Stud. — 2012. — Vol. 9. — P. 385-406.
3. Palmieri C. Postmortem diagnosis of diabetes mellitus and its complications // Croat. Med. J. — 2015. — Vol. 56. — P. 181-193.
4. Lim A.K.H. Diabetic nephropathy — complications and treatment // Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. — 2014. — Vol. 15. — P. 361-381.
5. Ghaderian S.B., Hayati F., Shayanpour S., Beladi Mousavi S.S. Diabetes and end-stage renal disease: a review article on new concepts // J. Renal Inj. Prev. — 2015. — Vol. 4. — P. 28-33.
6. Fadili W., Habib Allah M., Laouad I. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention // Arab. J. Nephrol. Transplant. — 2013. — Vol. 6. — P. 45-50.
7. Palepu S., Prasad G.V. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions // World J. Diabetes. — 2015. — Vol. 6. — P. 445-455.
8. ClinicalTrials.gov // <http://www.clinicaltrials.gov>.
9. Ross J.S., Tse T., Zarin D.A., Xu H., Zhou L., Krumholz H.M. Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov: cross-sectional analysis // BMJ. — 2012. — Vol. 344. — P. d7292.
10. Ross J.S., Mocanu M., Lampropoulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // JAMA Intern. Med. — 2013. — Vol. 173. — P. 825-828.
11. NCT00315588/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00315588&Search=Search>.
12. Alejandro R., Lehmann R., Ricordi C., Kenyon N.S., Angelico M.C., Burke G., Esquenazi V., Nery J., Betancourt A.E., Kong S.S., Miller J., Mintz D.H. Long-term function (6 years) of islet allografts in type 1 diabetes // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 1983-1989.
13. Tharavani T., Betancourt A., Messinger S., Cure P., Leitao C.B., Baidal D.A., Froud T., Ricordi C., Alejandro R. Improved long-term health-related quality of life after islet transplantation // Transplantation. — 2008. — Vol. 86. — P. 1161-1167.
14. NCT00468117/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00468117&Search=Search>.
15. Deng S., Markmann J.F., Rickels M., Yeh H., Kim J.I., Lian M.M., Gu Y., Markmann E., Palanjian M., Barker C.F., Naji A. Islet alone versus islet after kidney transplantation: metabolic outcomes and islet graft survival // Transplantation. — 2009. — Vol. 88. — P. 820-825.
16. NCT00692562/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00692562&Search=Search>.
17. Tan J., Yang S., Cai J., Guo J., Huang L., Wu Z., Chen J., Liao L. Simultaneous islet and kidney transplantation in seven patients with type 1 diabetes and end-stage renal disease using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen with alemtuzumab induction // Diabetes. — 2008. — Vol. 57. — P. 2666-2671.
18. NCT00708604/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00708604&Search=Search>.
19. Fiorina P., Folli F., Maffi P., Placidi C., Venturini M., Finzi G., Bertuzzi F., Davalli A., D'Angelo A., Succi C., Gremizzi C., Orsenigo E., La Rosa S., Ponzoni M., Cardillo M., Scalapogna M., Del Maschio A., Capella C., Di Carlo V., Secchi A. Islet transplantation improves vascular diabetic complications in patients with diabetes who underwent kidney transplantation: a comparison between kidney-pancreas and kidney-alone transplantation // Transplantation. — 2003. — Vol. 75. — P. 1296-1301.
20. Fiorina P., Folli F., Zerbini G., Maffi P., Gremizzi C., Di Carlo V., Succi C., Bertuzzi F., Kashgarian M., Secchi A. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type 1 diabetes mellitus and kidney transplants // J. Am. Soc. Nephrol. — 2003. — Vol. 14. — P. 2150-2158.
21. NCT00888628/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00888628&Search=Search>.
22. NCT01123187/<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01123187&Search=Search>.
23. Vantyghem M.C., Raverdy V., Balavoine A.S., Defrance F., Caiazzo R., Arnalsteen L., Gmyr V., Hazzan M., Noël C., Kerr-Conte J., Pattou F. Continuous glucose monitoring after islet transplantation in type 1 diabetes: an excellent graft function (β -score greater than 7) is required to abrogate hyperglycemia, whereas a minimal function is necessary to suppress severe hypoglycemia (β -score greater than 3) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97. — P. E2078-E2083.

(Надійшла до редакції 17.07.2015)

Клінічні дослідження із застосування трансплантації острівців Лангерганса для лікування цукрового діабету 1-го типу у реципієнтів ниркового трансплантата

М.Д. Тронько, І.П. Пастер

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У лекції наведено інформацію про клінічні дослідження із застосування трансплантації острівців Лангерганса для лікування цукрового діабету 1-го типу у реципієнтів ниркового трансплантата.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, нирковий трансплантат, острівці Лангерганса, трансплантація, клінічні дослідження.

Clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus in recipients of kidney transplant

M.D. Tronko, I.P. Pasteur

State institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Nat. Acad. Med. Sci. of Ukraine»

Summary. Information are presented, on the clinical trials of Langerhans islets transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus in recipients of kidney transplant.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, kidney transplant, Langerhans islets, transplantation, clinical trials.