

gene expression and macrophage recruitment in rat remnant kidney. *Kidney Int* 2000; 58; 4: 1664–1676.

16. *Tikhonov I, Rebenok A, Chyzh A.* A study of interleukin-8 and defenses in urine and plasma of patients with pyelonephritis and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2556–2560.

17. *Tullus K, Escobar-Billing R, Fituri O.* et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukine-6 in urine during acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1198–1202.

18. *Viciosj M-A, Garaud J-J, Reglier-Poupet H.* et al. Moderate inhibitory effect of interleukin-10 on human neutrophil and monocyte chemotaxis *in vitro*. *European Cytokine Network* 1984; 9; 3: 247–254.

19. *Wang J, Konda R, Sato H.* et al. Clinical significance of urinary interleukin-6 in children with reflux nephropathy. *J Urol* 2001; 165;

1: 210–214.

20. *Wong W, Singb AK.* Urinary cytokines: clinically useful markers of chronic renal disease progression? *Current Opinion in nephrology and hypertension* 2001; 6: 807–811.

Отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа

Е.Н. Шамаева², И.Г. Ким¹, М.В. Шестакова², И.И. Дедов², Н.А. Томилина¹

¹ Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов, Городская клиническая больница № 52, Московский городской нефрологический центр;

² ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, г. Москва

Long-term transplantation results in type 1 diabetic recipients

E.N. Shamaeva, I.G. Kim, M.V. Shestakova, I.I. Dedov, N.A. Tomilina

Ключевые слова: выживаемость пациентов и пересаженной почки, сахарный диабет 1 типа, трансплантация почки.

В работе оценены отдаленные результаты трансплантации у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа после операции пересадки почки и проведено сравнение полученных данных с показателями выживаемости реципиентов с недиабетическими нефропатиями. Изучены выживаемость пациентов, выживаемость трансплантата и истинная выживаемость трансплантата у 103 больных СД 1 типа и 450 больных с недиабетическими нефропатиями на основании построения кривых актуальной выживаемости трансплантатов и реципиентов (по Kaplan–Meier). Выживаемость реципиентов с СД 1 типа достоверно не отличалась от таковой у реципиентов с недиабетическими нефропатиями и через 1, 5, 9 лет после трансплантации составила соответственно 95 и 94%, 77 и 82%, 68 и 69% ($p = 0,5$). Самой частой причиной смерти были сердечно-сосудистые осложнения. Выживаемость трансплантата также достоверно не отличалась в двух группах больных и составила через 1, 5 и 9 лет у больных СД 1 типа и у лиц с недиабетическими нефропатиями 91 и 90%, 70 и 65%, 57 и 49% соответственно ($p = 0,5$). У больных СД 1 типа из 38 случаев прекращения работы трансплантатов 23 (61%) были обусловлены смертью пациента, у пациентов без СД из 176 – смертью обусловлены 98 (56%). При расчете истинной выживаемости трансплантата показатели у больных СД 1 типа также достоверно не отличались от показателей истинной выживаемости трансплантата у реципиентов с недиабетическими нефропатиями и составили через 1, 5 и 9 лет после трансплантации 94 и 95%, 88 и 78%, 78 и 69% соответственно.

Patient survival, estimated with Kaplan–Meier techniques, in 103 type 1 diabetic recipients comparing with 450 non-diabetics, at 1, 5 and 9 year were 95 and 94%, 77 and 82%, 68 and 69%, the difference didn't reach statistical significance. The most common cause of death was cardio-vascular disease. Graft survival rates in type 1 diabetic patients comparing with non-diabetics were 91 and 90%, 70 and 65%, 57 and 49%, the difference didn't reach statistical significance. Among the 38 failed grafts in diabetic patients, 23 (61%) were due to patient death rather than primary graft failure, comparing with 176 and 98 (56%) non-diabetics. If the patients, who died with a functioning graft were censored, graft survival rates of type 1 diabetic patients comparing with non-diabetics at 1, 5 and 9 year were 94 and 95%, 88 and 78%, 78 and 69% ($p = 0,5$).

Адрес для переписки: 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. ГУ Эндокринологический научный центр РАМН
E-mail: drsbamaeva@hotmail.com

Таблица 1

Выживаемость больных после трансплантации почки

	1-летняя		3-летняя		5-летняя		10-летняя		14-летняя	
	СД	без СД	СД	без СД	СД	без СД	СД	без СД	СД	без СД
Kim H., 2001* СД 1 типа					86%	97%	74%	95%		
Namprooy M.R., 2002 СД 1 и 2 типа	84%	97%			65%	93%	58%	86%	58%	82%
Fernandez-Fresnedo G., 2002 СД 1 типа	73%	88%	69%	80%						

Примечание. $p < 0,05$; * – сравнение в группах, сопоставимых по полу, возрасту, донору почки, времени трансплантации, протоколу иммуносупрессивной терапии.

Таблица 2

Выживаемость трансплантата после пересадки почки

	1-летняя		3-летняя		5-летняя		10-летняя	
	СД	без СД	СД	без СД	СД	без СД	СД	без СД
Kim H., 2001					71%	80%	58%	72%
Namprooy M.R., 2002							52%	73%
Fernandez-Fresnedo G., 2002	58%	76%	50%	64%				

Примечание. $p < 0,05$.

Таблица 3

Истинная выживаемость трансплантатов

	5-летняя		10-летняя	
	СД	без СД	СД	без СД
Kim H., 2001	80%	81%	65%	73%
Namprooy M.R., 2002			76%	80%

Примечание. $p < 0,05$; при расчете истинной выживаемости трансплантата смерть пациента с функционирующим трансплантатом рассматривали (цензурировали) как последнюю дату наблюдения пациента с функционирующим трансплантатом.

За последнее десятилетие сахарный диабет (СД) как причина хронической почечной недостаточности (ХПН) вышел на первое место, обогнав хронический гломерулонефрит – «лидера» 90-х гг. По данным European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association за 2003 г. частота терминальной ХПН в результате СД возросла с 12,7 в 1990–1991 гг. до 23,6 на 10⁶ населения в 1998–1999 гг. (варьируя в разных странах от 10,2 до 39,3). В то же время показатели для хронического гломерулонефрита практически не изменились (15,6 и 16,3 на 10⁶ населения соответственно) [15].

По общему признанию, трансплантация почки – это оптимальный метод заместительной терапии больных СД с терминальной почечной недостаточностью [6, 10, 12, 14, 16], хотя выживаемость больных СД после пересадки почки ниже, чем у пациентов без СД [8, 9, 11, 13]. Однако публикации по этому поводу немногочисленны. Данные некоторых из них приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в трех сериях наблюдений выживаемость больных с СД была статистически значимо ниже, чем у больных без СД.

В отличие от выживаемости реципиентов выживаемость трансплантатов, если ее оценивать без учета потерь, обусловленных смертью реципиента, у больных с СД и без СД значимо не различается, хотя и имеется тенденция к ее снижению. Сравнительные данные представлены в табл. 2.

При этом Н. Ким и соавт. (2001) подчеркивают, что у прослеженных ими больных в 32% случаев «потеря трансплантата» была обусловлена смертью реципиента с функционирующим трансплантатом. В то же время, если при расчете выживаемости трансплантатов за конечную точку принять только прекращение функции, а смерть реципиента с функционирующим трансплантатом рассматривать как потерю из-под наблюдения (цензурированный случай), то истинная выживаемость трансплантата у больных СД достигает величин, сопоставимых с данными у больных без СД [9]. Сравнительные данные истинной выживаемости трансплантатов представлены в табл. 3. Таким образом, по данным литературы выживаемость трансплантата у больных СД не ниже выживаемости пересаженной

почки у других групп больных [7], тогда как основной проблемой посттрансплантационного течения у больных СД остается высокий риск смерти.

По общему признанию, ведущую роль в структуре смертности реципиентов почки играет сердечно-сосудистая патология (табл. 4), частота которой существенно превосходит злокачественные и инфекционные заболевания.

Данные о выживаемости реципиентов аллогенной почки, у которых причиной терминальной ХПН являлся СД 1 типа, в литературе весьма малочисленны. Анализ отечественного опыта в этой области не проводился.

Цель исследования: оценить отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диа-

Таблица 4

Структура смертности реципиентов после пересадки почки

Причины смерти (%)	Сроки трансплантации				
	USRDS, 1988–1997 (n = 7040)	ERA-EDTA, 1991–1999 (n = 1969)	ERA-EDTA Netherlands, 1983–1996 (n = 151)	Leiden Renal Transplant Database, 1966–1994 (n = 163)	Н.А. Томилина с соавт. [3], 1995–1996 (n = 104)
Сердечно-сосудистая патология	42	47	61	40	41
Злокачественные заболевания	9	15	16	14	9
Инфекция	18	15	12	46	27
Другие/невыясненные	31	23	11		23

бетом 1 типа и сравнить полученные данные с результатами операции у реципиентов без СД.

Материалы и методы

Проанализированы результаты наблюдений 103 больных сахарным диабетом 1 типа и 450 реципиентов с заболеванием почек недиабетической природы, которые были оперированы в период с 1995 по 2005 гг. и находились под наблюдением НИИ трансплантологии и искусственных органов, а также Московского городского нефрологического центра.

У всех больных СД 1 типа применялся стандартный протокол трехкомпонентной иммуносупрессии, включавший в себя циклоспорин А, преднизолон и цитостатик (90% больных получали азатиоприн). 80% реципиентов с недиабетическими нефропатиями получали такую же иммуносупрессию, у 20% – применялся двухкомпонентный режим (кортикостероиды и цитостатик). Группы сравнимы по возрасту и длительности наблюдения. Средний возраст составил $34,25 \pm 8,09$ и $38 \pm 11,32$ года для больных СД 1 типа и без СД соответственно. Длительность наблюдения была 65 ± 37 и 56 ± 33 месяца соответственно.

Отдаленные результаты трансплантации оценивали на основании построения кривых актуальной выживаемости трансплантатов и реципиентов (по Kaplan–Meier). При этом рассчитывали выживаемость пациентов, выживаемость трансплантатов в целом, включая «потери», обусловленные смертью с функционирующей пересаженной почкой, и так называемую истинную выживаемость трансплантатов с цензурированием случаев смерти с функционирующим трансплантатом (death censored).

При оценке выживаемости пациента за конечную точку принимали срок смерти пациента. При расчете выживаемости трансплантата оценивали время с момента пересадки почки до стойкого снижения функции трансплантата, требующего заместительной почечной терапии (постоянного диализа), или до момента смерти пациента. При этом смерть пациента с функционирующим трансплантатом рассматривали как «потерю» трансплантата. При расчете истинной выживаемости трансплантата смерть пациента с функционирующим трансплантатом рассматривали (цензурировали) как последнюю дату наблюдения пациента с функционирующим трансплантатом.

Результаты исследования

Результаты исследования представлены в табл. 5.

Как показано в табл. 5, показатели выживаемости в группах больных СД 1 типа и реципиентов с недиабетическими нефропатиями достоверно не различаются. Выживаемость больных СД 1 типа в течение первого года составила 95,0%. К концу третьего года она снизилась до 89,4%, а через 5 лет была еще ниже – 76,5%.

Семилетняя выживаемость составила 71,8%, а девятилетняя – 68,0%. Выживаемость пациентов с недиабетическими нефропатиями через 5–8 лет после трансплантации была несколько выше, но различия не

Таблица 5
Выживаемость больных СД 1 типа и больных без СД

Год после трансплантации	Выживаемость пациентов		Выживаемость трансплантата		Истинная выживаемость трансплантата	
	с СД 1 (n = 103)	без СД (n = 450)	с СД 1 (n = 103)	без СД (n = 447)	с СД 1 (n = 103)	без СД (n = 447)
1	95,0	94,4	91,3	89,8	94,2	94,5
2	90,6	92,2	85,1	86,3	91,0	93,0
3	89,4	88,8	83,9	80,4	91,0	90,0
4	84,1	86,0	76,6	74,4	88,3	84,7
5	76,5	81,5	69,7	65,1	88,3	78,3
6	74,6	79,0	64,7	60,2	84,0	74,6
7	71,8	76,1	59,7	56,5	77,6	72,8
8	68,0	73,0	56,6	52,8	77,6	71,5
9	68,0	68,9	56,6	48,6	77,6	69,2

Примечание. При расчете истинной выживаемости трансплантата смерть пациента с функционирующим трансплантатом рассматривали (цензурировали) как последнюю дату наблюдения пациента с функционирующим трансплантатом; различия между показателями групп статистически не значимы.

достигали значимости ($p = 0,5$).

Выживаемость трансплантатов у больных СД 1 типа также практически не отличалась от таковой у реципиентов с недиабетическими нефропатиями. В обеих группах к девяти годам около половины трансплантатов было потеряно.

У больных СД 1 типа за время наблюдения было «потеряно» 38 трансплантатов почки, из них 23 (61%) – обусловлены смертью пациента. В группе пациентов без СД число общих «потерь» почечных трансплантатов составило 176, причем 98 (56%) – также в связи со смертью реципиента. При расчете истинной выживаемости трансплантата, когда, как указано выше, смерть пациента с функционирующим трансплантатом рассматривается (цензурируется) как последняя дата наблюдения пациента с функционирующим трансплантатом, ее показатели у больных СД 1 типа оказались даже несколько выше таковых в группе пациентов без СД, хотя эти различия и статистически недостоверны.

Из 15 почечных трансплантатов, прекративших функционирование у больных СД 1 типа, у 6 была выполнена пункционная биопсия*. При этом у 3 больных выявили острый криз отторжения, у одного пациента через 3 года 8 месяцев после трансплантации – хроническую трансплантационную нефропатию II–III ст., у двух пациенток на 8-й и 10-й годы после пересадки почки – возвратную диабетическую нефропатию.

Далее с целью уточнения полученных данных мы сравнили выживаемость пациентов с СД 1 типа и реципиентов с недиабетическими нефропатиями в возрастной группе до 45 лет включительно. Выживаемость реципиентов с СД 1 типа была несколько ниже таковой у реципиентов с недиабетическими нефропатиями, но различия также не достигли статистической значимости ($p = 0,099$) (рис.).

Данные по структуре летальности реципиентов с СД 1 типа и недиабетическими нефропатиями приведены в табл. 6. Самой частой причиной смерти как у больных СД 1 типа, так и у пациентов с недиабетическими

* Диагностика патологии трансплантационной почки по данным пункционной биопсии выполнялась А.В. Сухановым.

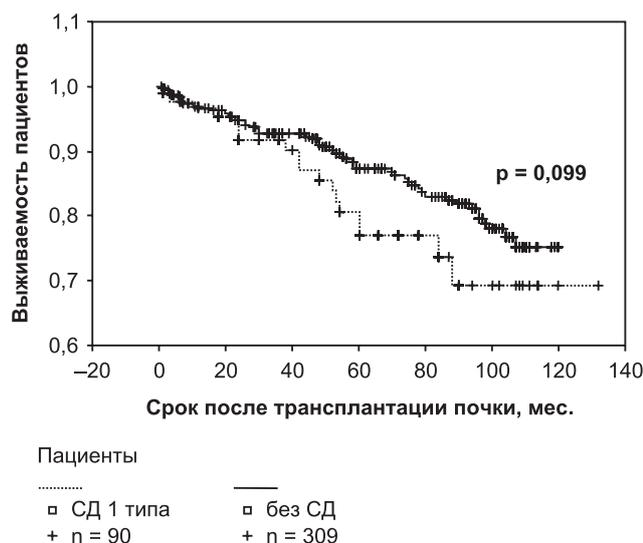


Рис. Выживаемость больных СД 1 типа и с недиабетическими нефропатиями в возрасте до 45 лет

Таблица 6
Структура смертности больных СД 1 типа и без СД с пересаженной почкой

Причины смертности	Больные СД 1, n = 23 (%)	Больные без СД, n = 93 (%)
Сердечно-сосудистая патология, в т. ч. гангрена	11 (48%)	37 (40%)
Инфекция	6 (26%)	24 (26%)
Другая*	6 (26%)	32 (34%)

* – включены случаи онкологических заболеваний, печеночной недостаточности и другие.

нефропатиями была сердечно-сосудистая патология. Ее частота при СД 1 типа достигала 48%. Причем у 5 из 23 умерших имела место гангрена в исходе прогрессирования макроангиопатии. На втором месте в обеих группах были инфекционные осложнения.

Обсуждение

Выживаемость реципиентов – больных СД 1 типа – в наших наблюдениях оказалась примерно сопоставимой с результатами, опубликованными другими авторами [8, 9, 11].

Однако пяти- и десятилетняя выживаемость больных при этом была несколько ниже, чем в наблюдениях Н. Kim и соавт. (2001), что может объясняться разными подходами к анализу данных. Так, в отличие от нашего подхода, оценивающего все случаи смерти с момента операции, Н. Kim и соавт. анализировали выживаемость больных, переживших первый год после аллотрансплантации почки, после исключения наиболее частых потерь пациентов и трансплантатов, свойственных первому послеоперационному году, что могло дать более высокие показатели.

В отличие от других авторов мы не выявили различий в выживаемости больных СД 1 типа и реципиентов с недиабетическими нефропатиями. Следует отметить при этом, что указанные авторы приводят данные, рассчитанные в группах больных, сопоставимых по полу,

характеристикам донорского органа и протоколу иммуносупрессивной терапии. В настоящей работе мы не имели возможности выполнения такого анализа. Весьма вероятно, что отсутствие различий в выживаемости реципиентов с СД 1 типа и недиабетическими нефропатиями, как и более низкие показатели последних, может объясняться неоднородностью демографических характеристик наблюдавшихся нами реципиентов и различиями в исходном состоянии донорского органа.

Тем не менее следует подчеркнуть, что полученные данные убедительно демонстрируют преимущество аллотрансплантации почки по сравнению с другими видами заместительной почечной терапии для больных сахарным диабетом 1 типа. В то время как трех- и четырехлетняя выживаемость пациентов в наших наблюдениях равна 89 и 84%, соответствующие показатели для этой же категории больных на гемодиализе к 4 годам составляют 29%, на перитонеальном диализе к 3 годам – 43% [1, 2].

Самой частой причиной смерти среди 23 пациентов с СД 1 типа была сердечно-сосудистая патология, причем заслуживает особого внимания тот факт, что в структуре сердечно-сосудистых заболеваний половину случаев составила гангрена нижних конечностей, она развивалась как следствие прогрессирующего поражения периферических артерий. В то же время у больных без СД болезнь периферических артерий хотя и имела место в отдельных случаях, но ни в одном не достигала такой тяжести и не становилась причиной фатального исхода.

Эти данные позволяют считать, что у больных СД 1 типа после трансплантации почки продолжается прогрессирование микро- и макроангиопатии. С учетом того, что основой профилактики всех осложнений сахарного диабета является оптимизация контроля углеводного обмена, пациенты с сахарным диабетом с пересаженной почкой требуют к себе не только внимания трансплантолога, нефролога, но постоянного наблюдения эндокринолога и специалиста по диабетической стопе. В настоящее время организована работа по наблюдению за больными СД с трансплантированной почкой в отделении диабетической нефропатии ГУ ЭНЦ РАМН с целью оптимальной коррекции метаболических нарушений.

Выводы

1. Выживаемость пациентов и трансплантатов при СД 1 типа сопоставима с выживаемостью реципиентов с недиабетическими нефропатиями.
2. Показатели выживаемости трансплантата у реципиентов почки с СД 1 типа и недиабетическими нефропатиями по данным мировой литературы и проведенного нами исследования достоверно не отличаются.
3. У части больных СД 1 типа после аллотрансплантации почки наблюдается прогрессирование периферической ангиопатии с исходом в гангрену, что отличает эту группу от больных без СД и требует тщательного мониторинга показателей углеводного обмена на протяжении всего срока после трансплантации почки.

Литература

1. Андрусев А.М. Отдаленные результаты постоянного амбулаторного перитонеального диализа и факторы, их определяющие: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005: 167.
2. Бикбов Б.Т. Анализ выживаемости и факторы риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
3. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2003; 5; 1: 15–24.
4. Arend S.M., Mallat M.J.K., Westendorp R.J.W., J. van der Woude F., A. van Es L. Patient survival after renal transplantation; more then 25 years follow-up. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1545–1549.
5. Briggs J.D. Causes of death after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1672–1679.
6. Giri M. Choice of renal replacement therapy in patients with diabetic end stage renal disease. EDTNA ERCAJ 2004; 30 (3): 138–142.
7. Ekberg H., Christensson A. Similar treatment success rate after renal transplantation in diabetic and nondiabetic patients due to improved short- and long-term diabetic patient survival. Transpl Int 1996; 9 (6): 557–564.
8. Fernandes-Fresnedo G., Zubimendi J.A., Cotorruelo J.G., de Francisco A.L., Ruiz J.C., Rodrigo E., Heras M., Pinera C., Arias M. Significance of age in the survival of diabetic patients after kidney transplantation. Urol Nephrol 2002; 33 (1): 173–177.
9. Kim H., Cbeigh J.S. Kidney transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus: long term prognosis for patients and grafts. Korean J Intern Med 2001; 16 (2): 98–104.
10. Locatelli F., Pozzoni P., Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2004.
11. Nampoory M.R., Jobny K.V., Costandi J.N., Gupta R.K., Nair M.P., Samban M., al-Muzairai I.A., al-Mousawi M. Inferior long-term outcome of renal transplantation in patients with diabetes mellitus. Med Princ Pract 2002; 11 (1): 29–34.
12. Orsenigo E., Fiorina P., Cristallo M., Socci C., La Rocca E., Maffi P., Invernizzi L., Zuber V., Secchi A., Di Carlo V. Long-term survival after kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. Transplant Proc 2004; 36 (4): 1072–1075.
13. Revanur V.K., Jardine A.G., Kingsmore D.B., Jaques B.C., Hamilton D.H., Jindal R.M. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. Clin Transplant 2001; 15 (2): 89–94.
14. Schiel R., Heinrich S., Steiner T., Ott U., Stein G. Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 2005; Mar; 20 (3): 611–617.
15. Stengel B., Billon S., van Dijk P.C.W., Jager K.J., Dekker F.W., Simpson K., Briggs J.D. On behalf of the ERA-EDTA Registry Committee. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990–1999. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1824–1833.
16. Van Dijk P.C., Jager K.J., Stengel B., Gronbagen-Riska C., Feest T.G., Briggs J.D. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991–2000). Kidney Int 2005; 67 (4): 1489–1499.

Моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1) в патогенезе изменений тубулоинтерстициальной ткани у детей с хроническим гломерулонефритом

**Н.Н. Картамышева, Т.В. Сергеева, А.Г. Кучеренко,
А.Н. Цыгин, И.Е. Смирнов, О.В. Чумакова
НЦЗД РАМН, г. Москва**

Monocyte chemoattractant protein-1 in pathogenesis of tubulointerstitial changes in children with chronic glomerulonephritis

**N.N. Kartamysheva, T.V. Sergeeva, A.G. Kucherenko,
A.N. Tsygin, I.E. Smirnov, O.V. Chumakova**

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные изменения, моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1).

С целью исследования моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 (MCP-1) в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений обследованы 16 детей с хроническим гломерулонефритом и 5 детей с хроническими интерстициальными заболеваниями. Контрольная группа была представлена 8 практически здоровыми детьми. У всех детей определялись уровни MCP-1 в моче, а у пациентов с хроническим

Адрес для переписки: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. НЦЗД РАМН
Телефон: 134-04-49. Н.Н. Картамышева