

Клинические исследования по применению цельноорганной трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа

И.П. Пастер,
Н.П. Демченко,
А.Е. Коваленко,
Б.Б. Гуда,
А.В. Люткевич,
Е.А. Шелковой,
О.Г. Коллюх

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

Резюме. Представлена информация о клинических исследованиях по применению цельноорганной трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, цельноорганная трансплантация поджелудочной железы, клинические исследования.

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

Число больных СД во всем мире растет с угрожающей скоростью. По оценкам специалистов ВОЗ, за 10 лет заболеваемость СД увеличилась на 50%, а количество людей с СД в 2008 году составило 347 миллионов человек, или 9,5% взрослого населения [2]. Предполагается, что это число увеличится почти вдвое к 2030 году.

При прогрессировании заболевания СД1 может привести к возникновению тяжелых системных осложнений, в том числе диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистых болезней и инсульта [3]. Также СД1 является причиной более высокой смертности.

Более 80 лет основной терапевтический подход ограничивался лечением симптомов СД заместительной инсулинотерапией. Результаты исследования «Контроль сахарного диабета и его осложнений» («Diabetes Control and Complications Trial») показали, что жесткая регуляция уровня глюкозы в крови при интенсивной инсулинотерапии приводит к значительному повышению риска тяжелых гипогликемических реакций, таких как приступы и кома, и не исключает вероятности развития вторичных

* 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@ukr.net

© И.П. Пастер, Н.П. Демченко, А.Е. Коваленко, Б.Б. Гуда, А.В. Люткевич, Е.А. Шелковой, О.Г. Коллюх

деструктивных осложнений СД (нефропатии, нейропатии, ретинопатии и сердечно-сосудистой патологии) [4].

Одним из клинических вариантов лечения пациентов с СД1 является трансплантация ПЖ [5]. Эта процедура может рассматриваться в трех отдельных вариантах: одновременная трансплантация ПЖ и почки (ОТПЖП), трансплантация ПЖ после трансплантации почки (ТПЖПТП) и трансплантация только ПЖ (ТПЖ).

Первая ТПЖ была выполнена в США в 1966 году [6]. Показанием для цельноорганной трансплантации ПЖ (ЦОТПЖ) является выраженный и/или плохо контролируемый СД («хрупкий» СД, тяжелые гипогликемические эпизоды, «гипогликемическая неосведомленность» и т.д.).

В последние годы количество ТПЖ значительно выросло во всем мире, и в настоящее время хорошо известны варианты лечения больных СД с и без сопутствующей терминальной стадии диабетической почечной недостаточности [7]. Трансплантация почки пациентам с диабетической уремией увеличивает выживаемость по сравнению с долгосрочным диализом [8]. ОТПЖП пациентам с терминальной стадией диабетической нефропатии не только снимает уремию, но и облегчает состояние гипергликемии.

ОТПЖП является одной из наиболее распространенных процедур для лечения пациентов с СД и уремией [9]. В то же время более высокая смертность пациентов с СД в списке ожидания и нарастающий дефицит органов (в частности, почки) для трансплантации, а также улучшение результатов ТПЖ должны сделать более распространенным использование живых доноров для этой сложной группы пациентов.

Крупные международные реестры пациентов показывают, что выживаемость пациентов после ОТПЖП достигает более чем 95% в течение 1 года и 87% в течение 5 лет после трансплантации [7]. В то же время ЦОТПЖ в качестве лечения пациентов с СД1 не получила такого же распространения, как трансплантация других органов, отчасти потому, что она была связана с высокой частотой хирургических осложнений: особенно кровотечением, тромбозом и утечкой экзокринного секрета. Кроме того, отсутствуют надежные, неинвазивные методы мониторинга отторжения, а инвазивные, чрескожные биопсии ПЖ связаны с высокой частотой осложнений.

Диагностика острого и хронического иммунного повреждения трансплантата ПЖ значительно сложнее по сравнению с другими органами [10]. Иммуносупрессивная терапия включает сильные и неспецифические препараты, такие как ингибиторы кальциневрина, антимабоциты и кортикостероиды, которые являются диабетогенными соединениями и способны вызвать гипергликемию. Минимизация доз или отмена этих препаратов может в конечном итоге привести к отторжению трансплантата через антителиоопосредованные процессы.

В настоящее время отдаленные результаты ТПЖ достигли сопоставимых показателей выживаемости, подобных трансплантации традиционных органов, таких как почки и печень [10]. Как следствие — целью врачей является улучшение качества жизни реципиента и продление функции трансплантата на максимально возможный срок. Большие рандомизированные исследования с клиническими и гистологическими результатами в течение длительного периода являются обязательными для установления новых руководящих принципов иммуносупрессивной терапии при ТПЖ.

Предметом данного обзора является информация о клинических исследованиях по применению цельноорганной трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа.

Анализ клинических исследований по применению ЦОТПЖ для лечения СД1 проведен по базе данных официального сайта ClinicalTrials.gov, который дал 25 записей под ключевую фразу «Diabetes & Pancreas transplantation» [11].

ClinicalTrials.gov — это веб-ресурс, который был разработан под эгидой Министерства здравоохранения и социальных служб США (U.S. 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) и представлен широкой публике в феврале 2000 г. [11]. В настоящее время веб-сайт ClinicalTrials.gov поддерживает Национальная медицинская библиотека (National Library of Medicine) Национального института здоровья без привлечения средств от коммерческих организаций.

ClinicalTrials.gov предоставляет свободный доступ к информации о клинических исследо-

ваниях по проверке эффективности экспериментальных препаратов для лечения широкого спектра серьезных или угрожающих жизни заболеваний и состояний [11]. Информация об исследованиях появляется на веб-сайте в момент их начала и постоянно обновляется спонсорами или главными исследователями на протяжении всего исследования. После регистрации на сайте информация об исследовании не удаляется. В некоторых случаях результаты представляют после окончания исследования.

Согласно требованиям раздела 801 Поправок к закону США о продуктах питания и медикаментах от 2007 г., основные результаты клинических исследований должны быть представлены, как правило, не позднее одного года после их завершения [11]. С сентября 2009 г. обязательным стало представление информации о неблагоприятных событиях при проведении клинических исследований.

Количество клинических исследований, которые ежегодно регистрируются на ClinicalTrials.gov, начало стремительно расти после принятия Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors) в сентябре 2005 г. требования регистрации в качестве условия публикации в соответствии с Едиными требованиями к рукописям, представленным в биомедицинские журналы («Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals») [11]. Так, в 2000 г. было зарегистрировано 5635 клинических исследований, в 2002 г. — 8573, в 2004 г. — 12 024, в 2006 г. — 35 862, в 2008 г. — 66 280, в 2010 г. — 101 173, в 2012 г. — 139 043 и в 2014 г. — 182 803 исследования.

Международный комитет редакторов медицинских журналов представляет объединение главных редакторов медицинских журналов, которое утверждает Единые требования к рукописям [12]. Последний пересмотр документа был проведен в декабре 2014 г. редакторами ведущих медицинских журналов мира, таких как «Annals of Internal Medicine», «British Medical Journal», «Canadian Medical Association Journal», «Chinese Medical Journal», «Ethiopian Journal of Health Sciences», «Journal of the American Medical Association», «Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde» («The Dutch Medical Journal»), «New England Journal of Medicine», «New Zealand

Medical Journal», «Revista Médica de Chile», «The Lancet», а также представителями Национальной медицинской библиотеки (U.S. National Library of Medicine) Национального института здоровья и Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (World Association of Medical Editors).

Справедливости ради стоит отметить, что Международный комитет редакторов медицинских журналов не является сторонником одного конкретного регистра, но выдвигает требования о соответствии нескольким критериям: доступность общественности на бесплатной основе, открытость для всех потенциальных регистраторов клинических исследований, управление некоммерческой организацией, наличие механизма обеспечения достоверности данных регистрации и возможность электронного поиска в реестре [13].

По состоянию на 16 сентября 2015 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov была размещена информация о 198 576 клинических исследованиях, которые проводятся в 191 стране мира, из которых 90 740 исследований (45,7% от общего количества) — за пределами США, 75 905 (38,2%) — в США, 11 675 (5,9%) — совместно в США и других странах, и для 20 256 (10,2%) исследований информация о месте их проведения не была предоставлена спонсором [11].

Количество клинических исследований (160 057 записей, или 80,6% от общего количества зарегистрированных исследований) значительно превалировало над количеством клинических наблюдений (37 617 записей, или 18,9%) и включало 101 140 записей об изучении медикаментов или биологических эффектов, 44 138 записей поведенческих реакций, 17 332 записи хирургических процедур и 16 968 записей приборов и устройств [11]¹. Часть записей (0,2% от общего количества зарегистрированных исследований) имели расширенный доступ.

Для анализа нами были отобраны 16 клинических исследований по применению ТЦОПЖ для лечения СД1, для которых по состоянию на 20 июля 2015 г. уже были опубликованы результаты на сайте www.ClinicalTrials.gov или в научных журналах (таблица). Для сравнения, по состоянию на 16 сентября 2015 г. на официальном сайте www.ClinicalTrials.gov были представлены

¹ Клиническое обследование может включать более одного типа вмешательства (соответственно, для одного обследования может быть более одной записи). В связи с этим сумма записей по типу вмешательства не равна общему числу клинических обследований.

результаты для 18394 клинических исследований, что составляет 9,3% от общего количества зарегистрированных исследований [11].

Анализ дат начала клинических исследований (даты приведены согласно заявкам на

проведение исследований) показал, что в 1981, 1999, 2001, 2011 и 2014 гг. было зарегистрировано по 1 исследованию, в 2000, 2004, 2010 и 2013 гг. — по 2 исследования и в 2005 г. — 3 исследования.

Таблица. Клинические исследования по применению цельноорганной трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа

N	Характеристика клинического исследования
1	<p>1. li- Pancreas Transplantation in Man / Long Term Effects of Cyclosporine (CSA) and Tacrolimus (FK506) on Renal Structure and Function / Studies of the Renal Interstitium Type I Diabetic Patients.</p> <p>2. NCT00156364 (8107M00116, NIH 2P01-DK13083-38) // 01.1981-08.2014 // Завершено // 12.2014.</p> <p>3. University of Minnesota, Department of Pediatric Nephrology, Minneapolis, Minnesota, United States // National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) / National Institutes of Health (NIH).</p> <p>4. Michael S. Mauer, M.D. (University of Minnesota, Department of Pediatric Nephrology, Minneapolis, Minnesota, United States) // Michael S. Mauer, M.D. (University of Minnesota, Department of Pediatric Nephrology, Minneapolis, Minnesota, United States).</p> <p>5. – (655 субъектов) // проспективное наблюдение на когортных моделях.</p>
2	<p>1. Assessing Arginine-Stimulated Native Pancreas Insulin Production Via Selective Venous Sampling in Patients With Long-Functioning Pancreas Allografts.</p> <p>2. NCT00246844 (060019, 06-DK-0019) // 10.2005-08.2007 // Завершено // 08.2007.</p> <p>3. National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland, United States // –.</p> <p>4. – // National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).</p> <p>5. – (10 субъектов) // наблюдение.</p>
3	<p>1. Alemtuzumab Versus Thymoglobulin Induction Therapy in Kidney and Pancreas Transplantation.</p> <p>2. NCT00331162 (BG04-498) // 02.2005-06.2015 // Активное, без набора // 12.2009.</p> <p>3. Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, North Carolina, United States // –.</p> <p>4. Alan C. Farney, M.D., Ph.D. (Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, United States) // Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, United States.</p> <p>5. Препараты: алектумумаб, антиtimoцитарный глобулин (275 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: IV).</p>
4	<p>1. An Open-Label, Comparative Trial of Two Daclizumab Dosing Strategies Versus No Induction Treatment in Combination With Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Steroids for the Prevention of Acute Allograft Rejection in Simultaneous Kidney/ Pancreas Transplant Recipients.</p> <p>2. NCT00363116 (ZEN049) // 04.1999-12.2004 // Завершено // 10.2013.</p> <p>3. University of California — Davis, Davis, California, United States / University of California — Los Angeles, Los Angeles, California, United States / Washington Hospital, Washington, District of Columbia, United States / University of Miami, Miami, Florida, United States / Emory University, Atlanta, Georgia, United States / Northwestern University, Chicago, Illinois, United States / University of Chicago, Chicago, Illinois, United States / University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States / University of Maryland, College Park, Maryland, United States / University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States / Cornell University, Ithaca, New York, United States / Carolina Medical Center, Charlotte, North Carolina, United States / Duke University, Durham, North Carolina, United States / Ohio State University, Columbus, Ohio, United States / Oregon Health Science University, Portland, Oregon, United States / Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, United States / University of Tennessee, Memphis, Tennessee, United States / University of Texas — Houston, Houston, Texas, United States / Baylor University, Waco, Texas, United States / Medical College of Virginia, Richmond, Virginia, United States / University of Washington, Seattle, Washington, United States / University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, United States / Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, United States / Toronto Hospital, Toronto, Ontario, Canada // Roche Pharma AG / University of Tennessee, Memphis, Tennessee, United States.</p> <p>4. Robert J. Stratta, M.D. (University of Tennessee, Memphis, Tennessee, United States) // University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, United States.</p> <p>5. Препарат: даклизумаб (298 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: IV).</p>
5	<p>1. Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil vs Tacrolimus and Sirolimus in SPK, Pancreas After Kidney or Pancreas Transplant Alone.</p> <p>2. NCT00533442 (20000176) // 09.2000-05.2017 // Активное, без набора // 06.2015.</p> <p>3. University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Florida, United States // Astellas Pharma Inc.</p> <p>4. George W Burke, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) // University of Miami, Miami, Florida, United States.</p> <p>5. Препараты: рапамин, такролимус и микофенолата мофетил, рапамун и такролимус, микофенолата мофетил (190 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое исследование безопасности/эффективности в одиночных группах (фаза: II).</p>

N	Характеристика клинического исследования
6	<p>1. The Prospective Evaluation of Pancreatic Function in Pancreas Transplant Recipients. 2. NCT00571818 (114-00FB) // 11.2000-06.2010 // Завершено // 05.2015. 3. University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, United States // –. 4. James T. Lane, M.D. (University of Nebraska, Omaha, Nebraska, United States) // University of Nebraska, Omaha, Nebraska, United States. 5. Процедура: пероральный тест толерантности к глюкозе (31 субъект) // диагностика // нерандомизированное открытое исследование в одиночных группах (фаза: –).</p>
7	<p>1. Insulin Secretory Capacity in Insulin-independent Pancreas-Kidney Recipients Compared to Non-Diabetic Kidney Recipients, Insulin Independent Recipients of Beta-cell Grafts and Healthy. 2. NCT00618761 (clamp01, JDRF 4/2005/1327) // 10.2004-01.2014 // Набор участников // 01.2008. 3. Department of Endocrinology, Leuven, UZ-Gasthuisberg, Leuven, Belgium // Juvenile Diabetes Research Foundation / Fund for Scientific Research, Flanders, Belgium. 4. Chantal Mathieu, M.D., Ph.D. (Department of Endocrinology, Leuven, UZ-Gasthuisberg, Leuven, Belgium) // University Hospital, Gasthuisberg, Leuven, Belgium. 5. Другое: гипергликемический клемп-тест (40 субъектов) // диагностика // нерандомизированное открытое параллельное исследование (фаза: –).</p>
8	<p>1. An Open-Label, Comparative, Randomized, Prospective Study To Compare Sirolimus Versus Tacrolimus In De Novo Simultaneous Pancreas- Kidney Allograft Recipients Receiving An Induction Therapy With Antithymocyte Globulin Plus Mycophenolate Mofetil Plus Corticosteroids. 2. NCT00693446 (BRD/04/2-D) // 04.2004-04.2017 // Активное, без набора // 05.2015. 3. CHU de Nantes, Nantes, France // –. 4. Diego Cantarovich, Doctor (CHU Nantes, Nantes, France) // Nantes University Hospital, Nantes, France. 5. Препараты: сиролимус, такролимус (118 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: IV).</p>
9	<p>1. A Prospective Randomized Multicenter Trial Comparing Histidine-Tryptophane-Ketoglutarate (HTK) Versus University of Wisconsin (UW) Perfusion Solution in Clinical Pancreas Transplantation. 2. NCT00737880 (CL-KSM-III/6/00) // 07.2001-12.2005 // Завершено // 08.2008. 3. Center of Operative Medicine, Department of Visceral, Transplant and Thoracic Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Tyrol, Austria / Department of General, Hepato-Biliary and Transplantation Surgery, Gent, Belgium / Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, Charite Campus Virchow Klinikum, Humboldt University Berlin, Berlin, Germany / Department of General, Vascular, Thoracic and Transplantation Surgery, University of Rostock, Rostock, Germany // University Hospital, Ghent, Belgium / University of Rostock, Rostock, Germany / Charite University, Berlin, Germany / Dr. F. Köhler Chemie GmbH. 4. Alfred Königsrainer, Prof., M.D. (Transplant Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Tyrol, Austria) // Medical University Innsbruck, Innsbruck, Tyrol, Austria. 5. Другое: перфузия полученной поджелудочной железы (68 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности (фаза: IV).</p>
10	<p>1. Hyperinsulinemic Normoglycemic Clamp for Pancreas and Simultaneous Pancreas/Kidney. 2. NCT01001273 (SDR-09-061) // 04.2010-06.2012 // Набор участников // 03.2011. 3. Hospital Royal Victoria, Montreal, Quebec, Canada // Astellas Pharma Canada, Inc. 4. Steven Paraskevas, M.D., Ph.D. (MUHC) / Mazen Hassanain, M.D. (MUHC) // McGill University Health Center. 5. Другое: гиперинсулинемический нормогликемический клемп (80 субъектов) // профилактика // рандомизированное открытое параллельное исследование эффективности (фаза: –).</p>
11	<p>1. Recurrence of T1D in Pancreas Transplantation. 2. NCT01047865 (20053039) // 05.2005-05.2016 // Набор участников // 05.2014. 3. University of Miami Miller School of Medicine Transplant Clinic, Miami, Florida, United States // Juvenile Diabetes Research Foundation. 4. George Burke, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) // University of Miami, Miami, Florida, United States. 5. – (295 субъектов) // наблюдение на когортных моделях (фаза: II).</p>
12	<p>1. International, Multicenter, Prospective, Randomized, Parallel Group, Open Label Protocol to Evaluate Safety and Efficacy of Isolated Pancreas Transplantation Compared to Intensive Insulin Therapy in Type 1 Diabetic Patients With Overt Diabetic Nephropathy and Mildly Reduced Renal Function. 2. NCT01067950 (BRD09/5-J) // 03.2010- // Набор участников // 03.2010. 3. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States / Albert Einstein Jewish Hospital, Sao Paulo, Brazil / Diabetes Center — Institute for Clinical and Experimental Medicine, Praha, Czech Republic / Hôpital Edouard-Herriot — Hospices Civils de Lyon, Lyon, France / Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes, Nantes, France / Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano, Italy / Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy // –. 4. Diego Cantarovich, M.D., Ph.D. (Nantes University Hospital, Nantes, France) // Nantes University Hospital, Nantes, France. 5. Процедура: трансплантация изолированной поджелудочной железы (180 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое параллельное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).</p>

N	Характеристика клинического исследования
13	1. EXTENDED PANCREAS DONOR PROGRAM — THE EXPAND STUDY. 2. NCT01384006 (EXPAND) // 06.2011-06.2014 // Набор участников // 06.2011. 3. Regensburg University Hospital, Regensburg, Bavaria, Germany // <i>Charite University, Berlin, Germany / Ludwig-Maximilians — University of Munich, Munich, Germany / University of Jena, Jena, Germany / Johann Wolfgang Goethe University Hospitals, Germany / University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany / University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany / University of Heidelberg Medical Center, Heidelberg, Germany / University of Leipzig, Leipzig, Germany / University Hospital Dresden, Dresden, Germany / University Hospital Bergmannsheil Bochum, Bochum, Germany / Hannover Medical School, Hannover, Germany / Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany / University of Kiel, Kiel, Germany / Transplantationszentrum Köln-Merheim, Köln, Germany.</i> 4. Andreas A. Schnitzbauer, M.D. (Regensburg University Hospital, Regensburg, Bavaria, Germany) // <i>University of Regensburg, Regensburg, Bavaria, Germany.</i> 5. – (110 субъектов) // наблюдение // проспективное исследование (фаза: –).
14	1. Prograf/Advagraf Conversion Study in Kidney Pancreas Transplant Recipients. 2. NCT01797341 (12-0330-B) // 06.2013-02.2014 // Завершено // 07.2014. 3. Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada // –. 4. Mark S. Cattral, M.D. (University Health Network, Toronto, Ontario, Canada) // <i>University Health Network, Toronto, Ontario, Canada.</i> 5. Препарат: такролимус (13 субъектов) // лечение // рандомизированное открытое перекрестное исследование безопасности/эффективности (фаза: III).
15	1. A Prospective, Observational Study in Pancreatic Allograft Recipients: The Effect of Risk Factors, Immunosuppressive Level and the Benefits of Scheduled Biopsies — on Surgical Complications, Rejections and Graft Survival. 2. NCT01957696 (OUS-PTx-01) // 09.2013-10.2020 // Набор участников // 10.2013. 3. Oslo University Hospital, Oslo, Norway // <i>Aarhus University Hospital.</i> 4. Ole M. Øyen, M.D., Ph.D. (Oslo University Hospital, Oslo, Norway) // <i>Oslo University Hospital, Oslo, Norway.</i> 5. – (80 субъектов) // проспективное наблюдение (регистр пациентов) на когортных моделях (фаза: IV).
16	1. Assessment of Cardiovascular Risk Factors, Including Endothelial Function, After Restoration of Normoglycemia Following Single Pancreas Transplantation. 2. NCT02066350 (2013/1062, 2013047) // 01.2014-08.2015 // Набор участников // 02.2014. 3. Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway // –. 4. Trond G. Jenssen, Professor (Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway) // <i>Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway.</i> 5. Процедура: трансплантация поджелудочной железы (30 субъектов) // фундаментальные науки // открытое исследование эффективности в одиночных группах (фаза: –).

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 20.07.2015.

Средняя продолжительность 15 клинических исследований составляет около 8 лет и 9 месяцев (от 8 месяцев до 33 лет и 7 месяцев), а даты их завершения (конечная дата предполагаемого или фактического окончания сбора данных) были указаны следующие: в 2004, 2005, 2007, 2010, 2012, 2016 и 2020 гг. — по 1 исследованию ежегодно, в 2015 и 2017 гг. — по 2 исследования ежегодно и в 2014 г. — 4 исследования (для 1 исследования дата завершения не была указана).

Текущий статус выполнения клинического исследования: «набор» (активный набор участников исследования) — 7 исследований

(43,75% от общего количества), «завершено» (исследование успешно завершено, участников не обследуют и не лечат) — 6 (37,50%) исследований, «активное, без набора» (исследование продолжается, участники проходят обследование и лечение, новых участников не набирают) — 3 (18,75%) исследования. В целом последние верификации медицинской документации исследований были выполнены в 2007, 2009 и 2010 гг. — для 1 исследования ежегодно, в 2008, 2011 и 2013 гг. — для 2 исследований ежегодно, в 2014 г. — для 4 исследований и в 2015 г. — для 3 исследований.

Базовые учреждения клинических исследований расположены в США (8 исследований), Канаде (3 исследования), Бельгии, Германии, Норвегии и Франции (по 2 исследования), Австрии, Бразилии, Италии и Чехии (по 1 исследованию). 13 исследований проводятся в одном специализированном учреждении, за исключением исследований NCT00363116 (выполняется в 24 учреждениях США и Канады), NCT01067950 (выполняется в 7 учреждениях США, Бразилии, Италии, Франции и Чехии) и NCT00737880 (выполняется в 4 учреждениях Австрии, Бельгии и Германии).

В клиническом исследовании NCT01384006 были указаны 14 организаций-соисполнителей (другая организация, оказывающая поддержку исследованиям, включая финансирование, дизайн, внедрение, анализ данных и отчетности), в 1 исследовании — 4 организации, в 3 исследованиях — по 2 организации и в 5 исследованиях — по 1 организации (в 6 исследованиях отсутствовали организации-соисполнители).

В 14 клинических исследованиях был указан 1 ответственный исполнитель (лицо, являющееся главным исполнителем и назначенное ответственной стороной согласно условиям протокола исследования), в 1 исследовании — 2 исполнителя (в 1 исследовании отсутствовало упоминание об исполнителе).

Во всех клинических исследованиях в качестве спонсора исследования (инициатора исследования, который контролирует его выполнение и является ответственным за анализ данных исследования) были указаны организации, корпорации или агентства.

Одиннадцать клинических исследований (68,75% от общего количества) 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: «лекарства» — 5 (31,25% от общего количества), «процедура» и «другое» — по 3 (по 18,75%).

5 клинических исследований (31,25% от общего количества) были наблюдательными (наблюдение людей, в котором биомедицинские показатели и/или показатели, связанные со

здоровьем, оцениваются в заранее определенных группах лиц; субъекты исследования могут получать диагностические, терапевтические или другие вмешательства; исследователь не назначает конкретные вмешательства), из которых 3 исследования были проспективными (анализ периодических наблюдений, собранных преимущественно после зачисления субъектов). Три клинических исследования (в том числе 2 проспективных) были когортными (исследование группы лиц, изначально определенной и составленной, с общими характеристиками (например, состояние, год рождения), которые рассматриваются или прослеживаются в течение определенного периода времени).

Одно когортное проспективное клиническое исследование (NCT01957696) использовало реестр пациентов и было зарегистрировано спонсором, ответственным за сбор и анализ первичных данных. Агентство по качеству исследований в области здравоохранения (The Agency for Healthcare Research and Quality) определяет реестр пациентов как организованную систему, которая использует методы наблюдения для проспективного сбора однородных данных (клинических и других) для популяции, определяемой конкретным расстройством/заболеванием, состоянием (в том числе восприимчивостью к расстройству) или подверженностью влиянию (в том числе продуктов, услуг здравоохранения и/или процедур), и которая служит определенной научной, клинической или политической цели [11]. Реестры пациентов могут служить одной единственной цели или являться программами по сбору текущих данных, касающихся одного или ряда вопросов.

Среднее количество участников в клинических исследованиях составило около 155 субъектов (минимальное — 10, максимальное — 655).

Распределение для 8 клинических исследований (50,00% от общего количества) было рандомизированное (случайное распределение участников по группам) и для 2 (12,50%) — нерандомизированное (распределение участников по группам по решению врача); для 6 (37,50%) исследований способ распределения не был указан.

Согласно классификации, 6 клинических исследований (37,50% от общего количества) были предназначены для оценки безопасности препарата в условиях предполагаемого ис-

пользования и оценки эффективности влияния вмешательства на заболевание или состояние здоровья, 2 (12,50%) исследования — для оценки эффективности и 1 (6,25%) исследование — для оценки безопасности; для 7 (43,75%) исследований информация отсутствовала.

В 6 клинических исследованиях (37,50% от общего количества) интервенционной моделью вмешательства была параллельная группа, когда участники были отнесены к одной из двух или более групп параллельно в течение всего исследования, в 4 (25,00%) исследованиях — одиночная группа с однонаправленным исследованием, в 1 (6,25%) исследовании — перекрестное исследование, в котором участников подвергали одному из двух альтернативных вмешательств на начальной фазе исследования и подвергали другому вмешательству во второй фазе исследования; для 5 (31,25%) исследований информация отсутствовала.

В 11 клинических исследованиях (68,75% от общего количества) маскировка не использовалась (все участники исследования знали о сути назначенного вмешательства), а для 5 (31,25%) исследований информация отсутствовала.

Основной целью 5 клинических исследований (31,25% от общего количества) было лечение (оценка одного или нескольких вмешательств для лечения конкретного заболевания, синдрома или состояния), 4 (25,00%) исследований — профилактика (оценка одного или нескольких вмешательств для предупреждения развития конкретного заболевания, синдрома или состояния), 2 (12,50%) исследований — диагностика (оценка одного или более вмешательств, направленных на идентификацию заболевания или состояния здоровья), 1 (6,25%) исследования — фундаментальное исследование (изучение базовых механизмов действия при вмешательстве); для 4 (25,00%) исследований информация отсутствовала.

Для клинических исследований были указаны следующие фазы исследований: 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) — для 2 исследований (12,50% от общего количества), III фаза (включает расширенные

контролируемые и неконтролируемые испытания после получения предварительных данных, свидетельствующих об эффективности препарата, предназначенные для сбора дополнительной информации для оценки соотношения общей пользы и риска препарата и обеспечения адекватной базы для врачебной оценки) — для 2 (12,50%) исследований и IV фаза (включает исследование лекарств для сбора дополнительной информации, включая риск, пользу и оптимальные условия использования препарата) — для 5 (31,25%) исследований; для 7 (43,75%) исследований информация отсутствовала.

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 [14, 15].

Хотя в большинстве клинических исследований по применению метода ЦОТПЖ для лечения СД1 не предусматриваются публикации научных результатов, в 6 из них указаны 40 статей, часть из которых содержит результаты исследований. Кроме того, анализ базы данных медицинских и биологических публикаций «PubMed», созданной Национальным центром биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information) на основе раздела «Биотехнология» Национальной медицинской библиотеки, позволил выявить еще ряд научных публикаций всех исполнителей клинических исследований в этом направлении. В обзоре приведены результаты научных публикаций, которые имеют непосредственное отношение к ЦОТПЖ у пациентов с СД1.

Клиническое исследование NCT00156364

Основной целью исследования являлась проспективная оценка влияния ЦОТПЖ на структуру диабетической нефропатии у пациентов с СД1 с использованием инновационных подходов, включая количественную иммуноэлектронную микроскопию и трехмерную электронную микроскопию высокого разрешения [16]. При сравнении развития поражений в почках пациентов с СД1 после ТПЖ, получавших такролимус (14 случаев) и кальциневрин (12 случаев), отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации на 33% и 44%, увеличение фракционного объема канальцев интерстиция на 27% и 29%, увеличение фракционного объема атрофических канальцев коры на

245% и 347% и увеличение процента тотально склерозированных клубочков на 291% и 392% соответственно. Выраженность гиалиноза артерий в обеих группах пациентов существенно не отличалась.

В публикациях ответственного исполнителя исследования Michael S. Mauer, M.D. (University of Minnesota, Minnesota, USA) был проведен анализ 1194 ТПЖ (включая 111 от живых доноров и 191 повторных): 498 ОТПЖП, 404 ТПЖПТП, 291 ТПЖ и 1 одновременную ТПЖ и печени, выполненных в 1966-2000 гг. [17].

Для анализа результатов было выделено пять периодов: период 0 (1966-1973 гг.; n=14): исторический; период 1 (1978-1986 гг.; n=148): переход к иммуносупрессивной терапии с использованием циклоспорина, одиночные ТПЖПТП и ТПЖ; период 2 (1986-1994 гг.; n=461): все категории трансплантаций, преимущественное дренирование мочевого пузыря для контроля протоков трансплантата, преимущественно тройная иммуносупрессивная терапия с использованием циклоспорина, азатиоприна и преднизона; период 3 (1994-1998 гг.; n=286): иммуносупрессивная терапия с использованием циклоспорина и микофенолата мофетила; период 4 (1998-2000 гг.; n=275): использование даклизумаба для индукционной иммуносупрессии, преимущественное использование кишечного дренажа при ОТПЖП, предтрансплантационная иммуносупрессия в ожидании ТПЖ [17].

Через 1 год показатели выживаемости пациентов и функционирующего (инсулиннезависимость) трупного трансплантата ПЖ (трансплантата ПЖ, полученного от неживого донора согласно соответствующим протоколам) по категориям и периодам были следующими: ОТПЖП, период 2 (n=214) по сравнению с интегральным показателем периодов 3 и 4 (n=212): 85% и 64% по сравнению с 92% и 79% соответственно; ТПЖПТП, период 1 (n=36) по сравнению с периодом 2 (n=61), периодом 3 (n=84) и периодом 4 (n=92): 86% и 17% по сравнению с 98% и 59%, 98% и 76%, 98% и 81% соответственно; ТПЖ, период 1 (n=36) по сравнению с периодом 2 (n=72), периодом 3 (n=30) и периодом 4 (n=40): 77% и 31% по сравнению с 99% и 50%, 90% и 67%, 100% и 88% соответственно [17]. Интегральный показатель выжи-

ваемости трансплантата ПЖ периодов 3 и 4 был значительно выше при дренировании мочевого пузыря (n=136) по сравнению с дренированием кишечника (n=70): 82% по сравнению с 74% (p=0,03). Возраст пациентов оказывал негативное влияние на исход трансплантации только при ОТПЖП.

В периодах 3 и 4 27% реципиентов ОТПЖП имели в анамнезе предтрансплантационный инфаркт миокарда и 40% — аортокоронарное шунтирование [17]. Среди тех, кто не имел сосудистых заболеваний, уровень выживаемости реципиента и трансплантата был значительно выше в группе ОТПЖП по сравнению с группой ТПЖПТП. ТПЖ от живого донора ассоциировалась с более высоким уровнем выживания технически успешных трансплантатов в каждом периоде, преимущественно ТПЖПТП и ТПЖ в периоды 1 и 2, а также ОТПЖП в периоды 3 и 4. Выраженность осложнений диабета уменьшилась у некоторых реципиентов, а качество жизни после трансплантации было значительно выше во всех группах реципиентов.

Авторы делают вывод, что показатели выживаемости реципиентов и трансплантата ПЖ значительно улучшились за время наблюдения по мере развития хирургической техники и протоколов иммуносупрессивной терапии [17]. ТПЖ может применяться на всех стадиях развития СД1, а ранние трансплантации являются предпочтительными для пациентов с лабильным течением заболевания или с прогрессирующими осложнениями.

Сотрудники базовой организации исследования — Университета Миннесоты (University of Minnesota, Minnesota, USA) показали, что из 307 пациентов с СД1, которым в 1995-2003 гг. была выполнена трансплантация почки от живого донора, 175 прошли последующую ТПЖ; 75 пациентов имели возможность ТПЖ, но не воспользовались ею из-за личных или финансовых соображений, и еще 57 пациентам было отказано в ТПЖ из-за сопутствующих заболеваний [18].

Выживаемость трансплантата почки была одинаковой для пациентов с ТПЖПТП и пациентов с трансплантацией только почки (отказ от ТПЖ из-за личных или финансовых соображений) через 1, 5 и 10 лет после трансплантации: 98%, 82% и 67% против 100%, 84% и 62% соответственно (p=0,9) [18]. При дол-

госрочной оценке (свыше 4 лет после трансплантации) скорость клубочковой фильтрации была выше у пациентов с ТПЖПТП, чем у пациентов с трансплантацией только почки: 53 ± 20 мл/мин против 43 ± 16 мл/мин соответственно ($p=0,016$). Выживаемость пациентов была схожей для обеих групп пациентов.

Авторы пришли к выводу, что ТПЖПТП от живого донора не влияет отрицательно на уровень выживаемости реципиента или трансплантата почки, что связано с более долгосрочной функцией почечного трансплантата [18].

Клиническое исследование NCT00246844

Основной целью исследования было изучение возможности восстановления инсулин-продуцирующих клеток в ПЖ (β -клеток) у пациентов с СД1, которым выполнили ЦОТПЖ [19]. Основанием для такого предположения могут быть две причины: 1) ослабление иммунной системы из-за использования препаратов для предотвращения отторжения пересаженной ПЖ; 2) почти нормальный уровень глюкозы в крови из-за функционирования пересаженной ПЖ.

Сотрудники Клинического центра Национального института здоровья (National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland, USA) исходили из предположения, что обнаружение С-пептида в сыворотке (по крайней мере $0,167$ нмоль/л) у 54 из 141 (38%) пациента с СД1, иммуносупрессивная терапия и эугликемия после ТПЖ могут способствовать восстановлению собственной функции β -клеток ПЖ [20]. Тест стимуляции С-пептида аргинином у 4 реципиентов целой ПЖ показали, что, несмотря на длительный СД1, у всех реципиентов сохранялась способность их собственных ПЖ секретировать С-пептид, хотя величина эффекта была совсем небольшой.

Клиническое исследование NCT00331162

Основной целью исследования было сравнительное изучение безопасности и эффективности применения двух наиболее часто используемых иммуносупрессивных препаратов (алемтузумаб и антитимоцитарный глобулин) при трансплантации ПЖ и почек [21].

В публикации ответственного исполнителя исследования Alan C. Farney, M.D., Ph.D. (Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, USA) показано, что наиболее распространенными процедурами лечения па-

циентов с СД и уреимией являются преимущественно трансплантация почки от умершего донора и ОТПЖП [9].

При ОТПЖП 132 реципиентам с предтрансплантационным отсутствием или низким уровнем С-пептида ($<2,0$ нг/мл) выживаемость пациентов, почечного трансплантата и трансплантата ПЖ при среднем периоде наблюдения 5,6 года составляла 82,6%, 68,9% и 62,1% соответственно [22]. После трансплантации средний уровень С-пептида составил 2,6 нг/мл, а увеличение массы тела более чем на 5 кг зафиксировано в 33% случаев.

Ретроспективный анализ результатов 202 ТПЖ 192 пациентам, включая 162 ОТПЖП и 40 ТПЖ, 186 из которых были первичными и 16 повторными, был проведен за 11-летний период [23]. При этом для ОТПЖП и ТПЖ выживаемость реципиентов составила 86% и 87% соответственно, выживаемость трансплантата почки — 74% и 80% соответственно, и отказ от приема инсулина — по 65% в каждой группе.

Смертность в обеих группах была одинакова, причины и сроки смерти были различными, так как ранняя смертность не имела места у реципиентов ЦОТПЖ, в то время как уровень смертности после ОТПЖП был 4%, 9% и 12% через 1, 3 и 5 лет наблюдения соответственно ($p<0,05$) [23]. Основной причиной потери трансплантата при ОТПЖП была смерть с еще функционирующим трансплантатом, в то время как основной причиной потери трансплантата после ТПЖ был острый и хронический отказ трансплантата. При этом общая частота острого отторжения составила 29% и 27,5% соответственно ($p>0,05$). Более низкая частота острого отторжения и крупных инфекций были зафиксированы у пациентов, которым была выполнена ОТПЖП на фоне индукционной терапии с использованием алемтузумаба.

Авторы предполагают, что приемлемые среднесрочные результаты могут быть достигнуты при ОТПЖП и при ЦОТПЖ, так как почти 2/3 пациентов становятся инсулиннезависимыми после ТПЖ [23].

Клиническое исследование NCT00363116

Основной целью исследования было изучение безопасности и эффективности иммуносупрессивной терапии (такролимус, микрофенолата мофетил и стероиды с двумя режимами дозирования даклизумаба в качестве

дополнительного иммунодепрессанта) при ОТПЖП [24].

В публикации ответственного исполнителя исследования Robert J. Stratta, M.D. (University of Tennessee, Memphis, Tennessee, USA) показано, что сравнение эффекта алемтузумаба (28 случаев) и антитимоцитарного глобулина кроликов (18 случаев) на фоне применения такролимуса, микрофенолата мофетила и стероидов при ОТПЖП (46 случаев) в течение 5 лет не выявило существенных различий в уровне выживаемости пациентов (86% и 89% соответственно), трансплантатов почек (82% и 61% соответственно; $p=0,17$) и ПЖ (68% и 56% соответственно) [25].

У пациентов, получавших алемтузумаб, были немного выше 5-летние показатели выживаемости трансплантатов почек (92% и 69% соответственно; $p=0,09$) и ПЖ (76% и 56% соответственно; $p=0,198$), однако были ниже показатели острого отторжения (21% и 44% соответственно; $p=0,12$), основных инфекций (39% и 67% соответственно; $p=0,13$) и цитомегаловирусной инфекции (0% и 17% соответственно; $p=0,05$) [25]. Случаи позднего острого отторжения были редкими в обеих группах.

Между группами не было различий в начале тромбоза ПЖ (3,6% и 11%), послеоперационных кровотечениях (11% и 0%), других хирургических осложнениях, повторной госпитализации или отмене стероидов [25]. У пациентов с функционирующими трансплантатами были одинаковыми показатели креатинина сыворотки (1,4 мг/дл и 1,6 мг/дл), расчетная скорость клубочковой фильтрации при модифицированной диете при патологии почек (55 и 52 мл/мин / 1,73 м²), уровни гликированного гемоглобина (HbA1c, оба 5,4%) и С-пептида (2,6 нг/мл и 2,3 нг/мл).

Проспективное рандомизированное исследование по сравнению эффективности применения алемтузумаба ($n=113$) и антитимоцитарного глобулина кролика ($n=109$) при трансплантации почки ($n=180$), ОТПЖП ($n=38$) и ТПЖПТП ($n=4$) показало, что в обеих группах были похожи показатели ретрансплантации, соответствие лейкоцитарного антигена человека, титр антител, расширенные критерии доноров, расы, цитомегаловирусный статус, задержка функции трансплантата и иммунологические риски [26].

При наблюдении в течение 2 лет выживаемость пациента, трансплантатов почек и ПЖ были 96%, 89% и 90% соответственно [26]. Выживание, первоначальная длительность функционирования и сохранения иммуносупрессии (включая раннее выведение стероидов) были похожими в двух группах. По данным биопсии острое отторжение произошло у 16 (14% от общего количества) пациентов, получавших алемтузумаб, по сравнению с 28 (26%) пациентами, получавшими антитимоцитарный глобулин ($p=0,02$). Позднее отторжение (>12 месяцев после трансплантации) произошло в 1 (8% от общего количества) и 3 (11%) случаях соответственно. Показатели инфекций и злокачественных новообразований были похожи в двух группах.

Для улучшения физиологии трансплантата ПЖ был предложен новый метод портальной венозной доставки инсулина и кишечного дренажа экзокринных секретов (портал-кишечный дренаж), с помощью которого провели 67 ОТПЖП пациентам с предтрансплантационной длительностью СД 24,5 года (9-46 лет) [27]. При среднем периоде наблюдения 20 месяцев (диапазон 1-56 месяцев) выживаемость пациентов, почек и ПЖ были 97%, 92,5% и 82% соответственно.

Все, кроме четырех, пациенты сохранили функцию трансплантата ПЖ [27]. Всего произошло 12 потерь трансплантатов ПЖ (2 пациента умерли с функционирующими трансплантатами, у 5 зафиксирован тромбоз и у 5 — хроническое отторжение). Развитие острого отторжения было зафиксировано в 28% случаев, но при этом трансплантаты не были потеряны. Заболеваемость основными инфекциями составила 51%, но только у 5 пациентов развилась цитомегаловирусная инфекция. 19 пациентов прошли раннюю релапаротомию в течение 3 месяцев после трансплантации. У 63% пациентов не было зафиксировано отторжения или потери трансплантата, а также случаев смертности, что свидетельствует об отличных среднесрочных результатах и перспективности данной методики.

Определение безопасности и эффективности двух схем дозирования даклизумаба (5 доз по 1 мг/кг каждые 14 дней (1-я группа, $n=107$), 2 дозы по 2 мг/кг каждые 14 дней (2-я группа, $n=112$) и отсутствие индукции антител

(3-я группа, n=78)) на фоне приема такролимуса, микрофенолата мофетила и стероидов в качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии при ОТПЖП 297 пациентам не выявило никаких различий в выживаемости пациентов, трансплантатов почек и ПЖ среди всех групп в течение первых 6 месяцев, а вероятность отторжения аллотрансплантата ПЖ или почек составила 21%, 17% и 32% в 1, 2 и 3-й группах соответственно [28].

Среднее время до начала острого отторжения ПЖ или почки в 1-й группе было 23 дня, во 2-й группе — 44 дня и в 3-й группе — 20 дней [28]. В 6 месяцев уровень оцениваемой безрецидивной выживаемости (без острого отторжения, потери трансплантата или смерти) в 1, 2 и 3-й группах составил 66%, 77% и 56% соответственно. В течение 6 месяцев во всех группах продемонстрирована превосходная функция ПЖ и почек, а также отсутствие каких-либо различий в частоте серьезных нежелательных последствий, включая инфекционные осложнения.

Выживаемость 24 пациентов (с ТПЖ или ОТПЖП на фоне иммуносупрессивной терапии с применением даклизумаба или тимоглобулина и трансплантатов ПЖ при среднем периоде наблюдения 22 месяца (диапазон 1-39 месяцев)) составила 96% и 79% соответственно, а текущий показатель выживаемости трансплантата с корректировкой на смертность в течение 1 года — 89% [29].

Частота острого отторжения трансплантата ПЖ составила 54% [29]. У пациентов, получавших тимоглобулин, скорость острого отторжения была несколько ниже (43% против 70%). Кроме того, портал-кишечное дренирование сопровождалось более низким показателем острого отторжения (44% против 75% при системно-кишечном дренировании). У пациентов как с применением тимоглобулина, так и с портал-кишечным дренированием (n=11) была тенденция к снижению частоты острого отторжения трансплантата (36%).

Только у одного пациента развилась цитомегаловирусная инфекция [29]. Выживаемость без осложнений была немного выше у пациентов, получающих тимоглобулин (47% против 23% при использовании даклизумаба). Эти данные свидетельствуют об улучшении среднесрочных результатов и возможных иммуноло-

гических преимуществах при ТПЖ с портал-кишечным дренированием и применением тимоглобулина.

Анализ долгосрочного выживания 18 549 пациентов с СД1 и почечной недостаточностью, которым были выполнены ОТПЖП и трансплантация только почки, с использованием метода Каплана-Мейера и модели пропорциональных рисков для корректировки последствий различия переменных реципиента и донора показал, что 8-летнее выживание в целом реципиентов ПЖ и почки составило 72%, а поддержание функционирования трансплантата ПЖ было связано с лучшей выживаемостью [30]. Результаты этого исследования показывают, что успешная ОТПЖП не только улучшает, но и спасает жизнь.

Клиническое исследование NCT00533442

Основной целью исследования является изучение безопасности и эффективности иммуносупрессивной терапии (микрофенолата мофетил или сиролимус) при трансплантации ПЖ и почки или ТПЖ пациентам с СД1 и почечной недостаточностью [31].

В публикации ответственного исполнителя исследования George W. Burke, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, USA) в рандомизированном проспективном исследовании 170 реципиентов ОТПЖП принимали рапамицин (n=84) или микрофенолата мофетил (n=86), а также получали двойную стимулирующую терапию тимоглобулином, даклизумабом, низкими дозами такролимуса и кортикостероидов [32]. Степень предотвращения острого отторжения ПЖ, подтвержденного биопсией, при использовании рапамицина и микрофенолата мофетила составила 99% и 92% соответственно (p=0,04) через 1 год после трансплантации, 99% и 89% соответственно (p=0,01) через 10 лет после трансплантации. Более высокие показатели отторжения были связаны с отменой микрофенолата мофетила (по сравнению с рапамицином, p=0,009) — как правило, в связи с желудочно-кишечной или костно-мозговой токсичностью.

Не было зафиксировано существенных различий в выживаемости реципиента или аллотрансплантата, в уровнях креатинина, С-пептида, протеинурии, вирусных инфекциях или лимфопролиферативных расстройствах [32]. Уровни HbA1c и липидов были нормальными в обеих группах, хотя выше в группе

с рапамицином. В целом рапамицин в комбинации с такролимусом лучше переносится и более эффективен, чем микрофенолата мофетил.

При 14-месячном наблюдении выживаемость трансплантата ПЖ у 23 реципиентов с ОТПЖП, которые получали тимоглобулин/базилексимаб, низкие дозы такролимуса и кортикостероиды, а также эверолимус ($n=9$) и микрофенолата натрия ($n=14$), составила 100% в обеих группах [33]. Не наблюдался отказ трансплантата у пациентов, получавших эверолимус. Уровни креатинина и HbA1c были похожими между группами. Не было существенно различия в хирургических или медицинских осложнениях.

Также исследователи сообщили о трех случаях редкого, но серьезного осложнения трансплантации — реакции «трансплантат против хозяина» после ТПЖ с благоприятными результатами [34]. Так, у реципиентов ПЖ и почки после ретрансплантации этих органов развилась острая реакция. Всем им увеличили степень иммуносупрессии (например, стероидов, антитимоцитарного глобулина), что позволило сохранить нормальную функцию трансплантата. Поскольку клинические проявления реакции «трансплантат против хозяина» неспецифичны, авторы советуют усилить бдительность для постановки точного диагноза, а также учесть важность биопсии пораженных органов и интенсивной иммуносупрессии для предотвращения прогрессирования конкомитантных (существующих, но без клинических проявлений) болезней в опасные для жизни панцитопению или сепсис.

Ретроспективный анализ эффективности трансплантации ПЖ и почек от 4 доноров с аутоантителами к антигенам клеток островков ПЖ (маркерами СД1) пациентам с СД1 показал, что 3 реципиента от доноров с аутоантителами к декрбоксиллазе глютаминовой кислоты имели инсулин-продуцирующий в течение 3,0-5,8 года трансплантат, а у 1 реципиента от донора с аутоантителами к инсулину развилось хроническое отторжение после отмены иммуносупрессии через 3,3 года после трансплантации [35].

Наблюдение в течение 3 лет 174 реципиентов ОТПЖП, которые получали индукционную (факторы индукции включали антитела, разрушающие Т-клетки, и антитела к рецепторам интерлейкина-2; $n=87$) и неиндукционную

($n=87$) иммуносупрессивную терапию, показало, что в обеих группах были похожи фактическая выживаемость пациента (94,3% и 89,7% соответственно) и ПЖ (75,9% и 75,9% соответственно) [36]. Фактическая выживаемость почек была похожа через 1 и 2 года, но через 3 года была значительно лучше в индукционной группе по сравнению с контрольной (92,0% против 81,6% соответственно; $p=0,04$). Через 3 года в двух группах были похожи средние уровни креатинина (1,35 мг/дл и 1,20 мг/дл соответственно) и HbA1c (5,4% и 5,5% соответственно).

За три года суммарная частота острого отторжения почки, подтвержденного биопсией, составила в двух группах 19,5% и 27,5% соответственно ($p=0,14$) [36]. Значительно более высокий уровень цитомегаловирусной виремии и цитомегаловирусного синдрома зафиксированы у пациентов, получавших индукцию антител, разрушающих Т-клетки (36,1%), по сравнению с получавшими антитела к рецептору интерлейкина-2 (2%) и контрольной группой (8,1%) ($p<0,0001$).

Таким образом, назначение циклоспорина, микрофенолата мофетила и кортикостероидов привело к отличной безопасности и эффективности у реципиентов ПЖ и почки [36]. Для решения вопроса об использовании индукционной терапии необходимо взвесить риск потери или отторжения трансплантата почки по сравнению с риском инфекции.

Описаны 4 случая диабетического повреждения мышцы миокарда через 5 месяцев после ОТПЖП пациентам с СД1 и терминальной стадией почечной недостаточности, а также другими диабетическими осложнениями, включая ретинопатию, нейропатию, микроангиопатию и повышенную свертываемость крови, из которых два последних являются предрасполагающими факторами для диабетического повреждения мышцы миокарда [37]. Несмотря на достижение нормогликемии после трансплантации ПЖ и почки, диабетическое повреждение мышцы может произойти в результате повреждения тканей, вторичных по отношению к уже существующему долгосрочному лабильному гликемическому контролю и гипертензии. Это может быть усилено прокоагулянтным эффектом ингибиторов кальциневрина и использованием стероидов как части иммуносупрессивной терапии.

Клиническое исследование NCT00571818

Основной целью исследования было изучение вопросов функционирования ПЖ после ЦОТПЖ у пациентов с СД1, а также влияние иммуносупрессивных препаратов на уровень глюкозы в крови [38].

В публикации ответственного исполнителя исследования James T. Lane, M.D. (University of Nebraska, Omaha, Nebraska, USA) показано, что ТПЖ пациентам с СД1 и продолжительностью заболевания $25,9 \pm 1,4$ года без выраженной нефропатии ($n=20$) приводит к снижению уровня HbA1c до нормальных величин ($p < 0,0001$), в то время как уровень креатинина снизился ($p=0,0002$), но оставался повышенным по сравнению с показателем здоровых субъектов ($p < 0,05$) [39]. Артериальное давление, индекс массы тела, уровень липидов натошак, частота курения и использование гиполипидемических средств оставались неизменными.

Толщина интимы сонной артерии, которая коррелирует с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, была увеличена у кандидатов на ТПЖ, но снизилась через $1,8 \pm 0,1$ года после ТПЖ ($p=0,0068$) и больше не отличалась от таковой у здоровых субъектов или пациентов с СД1 [39]. В целом риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертность у пациентов с СД1 должны снизиться после ТПЖ в отсутствие других значимых факторов риска.

Клиническое исследование NCT00618761

Основной целью исследования было определение массы функционирующих β -клеток ПЖ у инсулиннезависимых реципиентов ПЖ и почки [40].

В публикации ответственного исполнителя исследования Chantal Mathieu, M.D., Ph.D. (UZ-Gasthuisberg, Leuven, Belgium) было сообщено о 2 случаях трансплантации печени и ПЖ, после которых у реципиентов отсутствовали проявления заболевания печени и потребность в инсулине свыше 2 и 4 лет после трансплантации соответственно [41].

Известно, что заболевания печени изменяют метаболизм глюкозы и могут привести к СД, но это условие является потенциально обратимым с трансплантацией печени [41]. СД1 может случайно присутствовать у кандидата на трансплантацию печени, и иммунодепрессанты только усугубят заболевание и сделают его лечение более трудным. Кроме того, СД негативно вли-

яет на исход после трансплантации печени. Все это обосновывает необходимость ТПЖ в дополнение к пересадке печени у отдельных пациентов, страдающих от заболеваний печени и СД1.

Клиническое исследование NCT00693446

Основной целью исследования является изучение безопасности и эффективности иммуносупрессивной терапии при ТПЖ [42].

В публикациях ответственного исполнителя исследования Diego Cantarovich, M.D., Ph.D. (Nantes University Hospital, Nantes, France) были представлены результаты сравнения у реципиентов ОТПЖП двух стероид-щадающих иммуносупрессивных схем, одна из которых не включает стероиды, а другая включает стероиды только в течение первых 3 месяцев после трансплантации [43]. Все пациенты получали антитимоцитарный глобулин кролика, микофенолата мофетил и циклоспорин. Количество гистологически доказанных случаев острого отторжения трансплантата у 50 реципиентов в течение первых 12 месяцев после трансплантации составило 4% в обеих группах. Через 1 год после трансплантации в группе без назначения стероидов и в группе с коротким курсом приема стероидов отсутствовала статистически значимая разница в выживаемости пациентов (96% и 100% соответственно), жизнеспособности почек (96% и 100% соответственно) и ПЖ (84% и 92% соответственно).

Общее количество неблагоприятных эффектов (в том числе тяжелых), длительность госпитализации и количество инфекционных осложнений не различались между группами [43]. Уровни глюкозы и инсулина в крови, липидный профиль и уровень HbA1c также статистически не различались. Тем не менее через 1 год уровень креатинина в сыворотке крови был значительно выше в группе без назначения стероидов (132 мкмоль/л против 114 мкмоль/л; $p=0,02$). Авторы делают вывод о безопасности и эффективности обеих схем иммуносупрессии для пациентов с СД и трансплантацией ПЖ и почек.

Трехлетняя выживаемость реципиентов и трансплантата после 62 ТПЖ с кишечным дренажом экзокринного секрета, который осуществляется side-to-side анастомозом между двенадцатиперстной кишкой донора и тонким кишечником реципиента (51 трансплантация ПЖ и почки, 10 трансплантаций почки и 1 трансплантация ПЖ и печени), составила

96% и 86% соответственно [44]. Части реципиентов с функционирующим трансплантатом требовался экзогенный инсулин. Семнадцати пациентам была выполнена реоперация, в том числе 10 — в течение первого месяца и 7 — в течение первого года после операции.

Хирургические осложнения были следующие: 4 ПЖ были потеряны из-за венозного тромбоза, 1 — из-за тяжелого панкреатита с гемодинамическим коллапсом и венозным тромбозом и 1 — из-за общего некроза двенадцатиперстной кишки [44]. Не наблюдалось ни одного случая свищей желудочно-кишечного анастомоза. Авторы делают вывод, что, несмотря на высокую частоту, хирургические осложнения не имеют каких-либо неблагоприятных последствий для контроля СД или выживаемости трансплантата и реципиентов.

Также показано, что получатели кортикостероидов в схеме иммуносупрессивной терапии после ОТПЖП (12 случаев) продемонстрировали более высокие уровни инсулина и триглицеридов в плазме по сравнению с реципиентами, не получавшими кортикостероиды (19 случаев) [45]. В обеих группах были одинаковыми уровни глюкозы в плазме, липопротеинов высокой плотности и апопротеина А, продукция пирувата, лактата, бета-ОН-бутирата и базальная эндогенная продукция глюкозы, а также ингибция эндогенной продукции глюкозы и стимуляция утилизации глюкозы тканями во время эугликемической гиперинсулинемии.

Клиническое исследование NCT00737880

Основной целью исследования было изучение безопасности применения раствора гистидин-триптофан-кетоглутарата (1-я группа, 27 трансплантаций) в сравнении с перфузионным раствором Университета Висконсин (2-я группа, 41 трансплантация) при ЦОТПЖ у пациентов с СД1 [46].

В публикации ответственного исполнителя исследования Alfred Königsrainer, Prof., M.D. (Transplantat Surgery, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Tyrol, Austria) показано, что среднее время холодовой ишемии ПЖ составило $10,8 \pm 3,7$ часа для 1-й группы и $11,8 \pm 3,4$ часа для 2-й группы ($p=0,247$) [47]. ОТПЖП была выполнена в 95,6% случаев, ТПЖ — в 2,9% случаев и ТПЖПТП — в 1,5% случаев.

Через шесть месяцев выживаемость трансплантата в 1 и 2-й группах была 85,2% и 90,2%

соответственно ($p=0,703$) [47]. Уровни амилазы и липазы в сыворотке не различались между группами в течение всего периода наблюдения, а уровни С-пептида были повышены в обеих группах без значительных различий во все сроки. Более высокая потребность в экзогенном инсулине сразу после трансплантации во 2-й группе уменьшилась, снизилась на 3-м месяце. Через шесть месяцев выживаемость пациентов в 1 и 2-й группах была 96,3% и 100% соответственно ($p=0,397$).

Авторы делают вывод, что при среднем времени холодовой ишемии в течение 10 часов оба раствора в равной степени подходят для перфузии и сохранения органов в клинической ТПЖ [47].

Клиническое исследование NCT01001273

Основной целью исследования было изучение эффективности ТПЖ и разработка мероприятий по снижению частоты осложнений [48].

В публикации ответственных исполнителей исследования Steven Paraskevas, M.D., Ph.D. и Mazen Hassanain, M.D. (Hospital Royal Victoria, Montreal, Quebec, Canada) проведен анализ результатов выполнения программы ТПЖ в McGill University [49]. Показана обратимость диабетической нефропатии при сохранении нормогликемии в течение 5-10 лет после успешной ТПЖ. Существует также свидетельство развития и прогрессирования гистологических поражений, сопоставимых с нефротоксичностью ингибитора кальциневрина, а также снижение функции почек с повышенным риском развития терминальной почечной недостаточности.

Анализ данных 43 реципиентов трансплантата ПЖ, из которых 9 пациентов до трансплантации имели скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ (1-я группа) и 34 пациента — более 60 мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ (2-я группа), показал, что через 1, 3 и 5 лет заболеваемость хронической почечной недостаточностью у пациентов 1-й группы составила 0%, 28,57% и 61,90% соответственно, у пациентов 2-й группы — 0%, 8,2% и 12,5% соответственно ($p=0,006$) [49]. Многофакторный анализ подтвердил, что возраст, пол, длительность СД до ТПЖ и предтрансплантационная скорость клубочковой фильтрации были значимыми предикторами хронической почечной недостаточности.

Авторы предлагают сосредоточить будущие исследования на определении потенциально обратимых прогностических факторов прогрессирования хронической почечной недостаточности после ТПЖ [49].

Клиническое исследование NCT01047865

Основной целью исследования является оценка гипотезы, что гуморальный и клеточный ответ организма реципиента на трансплантируемые островки ПЖ являются ранним фактором риска рецидива аутоиммунных реакций и гипергликемии при ОТПЖП независимо от состояния аллоиммунитета [50].

В публикациях ответственного исполнителя исследования George Burke, M.D. (University of Miami, Miami, Florida, United States) было показано, что 50% иммунологических неудач при ОТПЖП вызваны рецидивирующим СД, остальные 50% — хроническим отторжением трансплантата [51].

Исследования показали наличие аутоантител и аутореактивных Т-клеток против островков ПЖ, которые опосредуют разрушение β-клеток при трансплантации [52]. При биопсии трансплантата ПЖ была выявлена различная степень потери β-клеток, с инсулином или без него (лимфоцитарная инфильтрация островков ПЖ), при отсутствии признаков отторжения трансплантатов ПЖ и почек.

Терапия с использованием тимоглобулина и даклизумаба приводила к неспецифическому истощению Т-клеток и ассоциировалась с секрецией С-пептида более 1 года [53]. Позже появлялись аутореактивные Т-клетки с такой же аутоантигенной специфичностью и сохраненными рецепторами Т-клеток с дальнейшим снижением уровня С-пептида в течение ближайших 2 лет.

Клиническое исследование NCT01067950

Основной целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности ЦОТПЖ по сравнению с интенсивной инсулинотерапией у пациентов с СД1 и диабетической нефропатией [54].

В публикациях ответственного исполнителя исследования Diego Cantarovich, M.D., Ph.D. (Nantes University Hospital, Nantes, France) показано, что выживаемость реципиентов и трансплантата в течение 5 лет составляет 98,6% и 73,2% соответственно [55]. Релапаротомия была необходима в 18,3% случаев. Вос-

становление секреции эндогенного инсулина сопровождалось устойчивой нормализацией гликемии натощак и уровня HbA1c, а также значительным улучшением показателей общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и кровяного давления.

Также было отмечено улучшение фракции выброса левого желудочка и значительное уменьшение суточной протеинурии [55]. У 51 пациента со сниженной функцией трансплантата ПЖ функция почек (уровень креатинина в сыворотке и скорость клубочковой фильтрации) со временем ухудшалась с более медленным снижением у реципиентов с предтрансплантационной скоростью клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин. У одного пациента развилась терминальная стадия заболевания почек.

Также сообщалось о 4-летнем наблюдении за эффективностью ТПЖ 71 пациента с СД1, когда выделение инсулина в воротную вену было использовано в 73,2% случаев и кишечный дренаж экзокринной секреции — в 100% [56]. Иммуносупрессия состояла из базиликсимаба (76%) или тимоглобулина (24%), затем микофенолата мофетила, такролимуса и низких доз стероидов.

Выживаемость пациентов и ПЖ через 4 года после трансплантации достигали 98,4% и 76,7% соответственно [56]. Релапаротомия понадобилась в 18,3% случаев. Восстановление секреции эндогенного инсулина приводило к устойчивой нормализации гликемии натощак и концентрации HbA1c во всех технически успешных трансплантациях. Суточная протеинурия значительно уменьшилась после ТПЖ. Функция почки снизилась лишь у реципиентов с предтрансплантационной скоростью клубочковой фильтрации более 90 мл/мин, возможно, в результате коррекции гиперфильтрации после нормализации метаболизма глюкозы. Дальнейшие улучшения были зафиксированы для нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, ретинопатии и нейропатии.

Авторами сделан вывод об эффективности и достаточной безопасности процедуры ТПЖ пациентам с СД1 [55, 56].

Клиническое исследование NCT01384006

Основной целью исследования было расширение донорской базы для аллотрансплантации ПЖ [57].

В публикации ответственного исполнителя исследования Andreas A. Schnitzbauer, M.D. (Regensburg University Hospital, Regensburg, Bavaria, Germany) указано, что в последнее время увеличились заболеваемость и смертность среди потенциальных кандидатов на ТПЖ из-за ужесточения критериев для отбора доноров и, как следствие, снижения количества трансплантаций [58, 59]. Так, Евротрансплант (Eurotransplant) (организация, включающая в себя все учреждения по забору, типированию, распределению и трансплантации донорских органов в Австрии, Бельгии, Венгрии, Германии, Люксембурге, Нидерландах, Словении и Хорватии) допускает забор ПЖ только от доноров моложе 50 лет и с индексом массы тела $<30 \text{ кг/м}^2$. В 2008 году были получены 173 ПЖ, из которых было выполнено только 17 трансплантаций в странах-членах Евротранспланта.

Проведено проспективное многоцентровое (20 центров в Германии) исследование по расширению критериев для отбора доноров в возрасте от 50 до 60 лет и с индексом массы тела от 30 кг/м^2 до 34 кг/м^2 при ограничении времени холодовой ишемии <12 часов и проведении всех манипуляций на региональном уровне, что позволит в будущем уменьшить количество пациентов, ожидающих ТПЖ как самостоятельно, так и в комбинации с трансплантацией почки [59].

Клиническое исследование NCT01797341

Основной целью исследования было изучение безопасности и эффективности трансплантации ПЖ и почки [60].

В публикации ответственного исполнителя исследования Mark S. Cattral, M.D. (University Health Network, Toronto, Ontario, Canada) представлены результаты изучения частоты и предрасполагающих факторов возникновения несостоятельности трансплантата двенадцатиперстной кишки как значительного осложнения при трансплантации ПЖ и почки с кишечным дренажем пациентам с СД1 и почечной недостаточностью [61]. При 284 ТПЖ (191 ОТПЖП и 93 ТПЖПТП) было зафиксировано 18 случаев осложнения, 12 из которых произошли в первые 100 дней после трансплантации. В 6 случаях трансплантаты были спасены путем резекции сегмента двенадцатиперстной кишки. Факторами риска для несостоятельности трансплантата двенадцатиперстной кишки были ТПЖПТП (соотношение шансов

3,526; $p=0,008$) и предоперационная иммуносупрессия (соотношение шансов 3,328; $p=0,012$).

В подгруппе ОТПЖП послеоперационный пик амилазы (как маркер предупреждения/повреждения от повторной перфузии) и предтрансплантационные сердечно-сосудистые вмешательства у реципиента (как маркер тяжести атеросклероза) были связаны с увеличением числа несостоятельности трансплантата двенадцатиперстной кишки [61]. Совокупность несоответствия цитомегаловируса показала недостоверный рост заболеваемости в подгруппе ОТПЖП. Долгосрочная иммуносупрессия при ТПЖПТП является основным фактором риска для несостоятельности трансплантата двенадцатиперстной кишки, а ранняя хирургическая активность дает шанс на спасение трансплантата.

С учетом связи ожирения реципиента ПЖ с повышенным риском послеоперационных осложнений, отторжения трансплантата и смерти было проведено сравнение результатов ТПЖ с индексом массы тела более 30 кг/м^2 ($32,1 \pm 1,7 \text{ кг/м}^2$; $n=60$) и менее 30 кг/м^2 ($24,5 \pm 2,7 \text{ кг/м}^2$; $n=308$) [62]. В группе с большим индексом массы тела чаще фиксировались случаи отторжения (43% и 29% соответственно, $p=0,03$), была короче медиана времени до первого отторжения (1 и 6 месяцев соответственно, $p=0,04$) и была более распространенной раневая инфекция ($p=0,03$). Между двумя группами не было зафиксировано различий в показателях выживания пациента, ПЖ и почек, а также различий в функции трансплантатов.

Ретроспективный анализ 96 ТПЖ (78 ТПЖПТП и 18 ретрансплантаций ПЖ) показал, что выживаемость трансплантата ПЖ была похожа для обеих групп в течение 1 года (88,2% и 100%) и 3 лет (85,1% и 85,1%) [63]. Отказ трансплантата ПЖ произошел в 14 случаях ТПЖПТП и в 2 случаях ретрансплантаций ПЖ со средним периодом наблюдения $61,6 \pm 38,7$ и $37,8 \pm 26,1$ месяца соответственно. В первые 3 месяца не было различий в продолжительности послеоперационного пребывания (9,9 и 8,7 дня; $p=0,9$) или послеоперационных осложнений (47,4% и 38,9%; $p=0,6$). При 3-летнем наблюдении в обеих группах были сопоставимые уровни HbA1c ($0,06 \text{ мкмоль/л}$ и $0,05 \text{ мкмоль/л}$; $p=0,8$), креатинина сыворотки ($116,6 \text{ мкмоль/л}$ и $131,7 \text{ мкмоль/л}$; $p=0,09$) и пероральные тесты на толерантность к глю-

козе. Таким образом, ретрансплантация ПЖ является безопасным и эффективным методом лечения после отказа трансплантата.

Анализ результатов ОТПЖП (n=123) и ТПЖПТП (n=49) с интервалом $5,9 \pm 3,8$ года (1,6-12,2 года) не выявил какой-либо разницы в средней продолжительности пребывания в стационаре или частоте осложнений [64]. Все реципиенты ПЖ после трансплантации почки были живы с функционирующими трансплантатами почек, в то время как через 1, 3 и 5 лет показатель выживаемости у реципиентов ОТПЖП составил 98%, 96% и 94% соответственно ($p=0,09$).

Через 1, 3 и 5 лет показатели выживания ПЖ для группы с ОТПЖП и для группы с ТПЖПТП были 93% и 90%, 90% и 90%, 82% и 85% соответственно ($p=0,4$) [64]. Результаты трансплантации ПЖ при одновременной трансплантации ПЖ и почки и трансплантации ПЖ после трансплантации почки были равноценными в данном исследовании, но конкретная популяция, помимо других факторов, имела длительный временной интервал от трансплантации почки до трансплантации ПЖ; трансплантация ПЖ после трансплантации почки может быть сопоставимой с опцией одновременной трансплантации ПЖ и почки для пациентов с доступом к трансплантатам почки.

Сравнение эффективности применения тимоглобулина (n=79) и базиликсимаба (n=49) при ОТПЖП показало снижение показателей отторжения через 3 месяца (6% и 21% соответственно; $p=0,01$) и 1 год (14% и 27% соответственно; $p=0,049$) [65]. Стероид-устойчивое отторжение было снижено на фоне тимоглобулина (3%) по сравнению с базиликсимабом (14%) ($p=0,01$). Терапия базиликсимабом была фактором риска для отторжения (относительный риск 7,1; доверительный интервал 3,8-13). Не наблюдалось никаких различий в отношении осложнений и функции трансплантата до 5 лет. Через 1, 3 и 5 лет наблюдения терапия с тимоглобулином и терапия с базиликсимабом сопровождалась идентичной выживаемостью ПЖ (90% и 93%, 87% и 89%, 78% и 83% соответственно; $p=0,7$) и почек (99% и 98%, 97% и 98%, 95% и 95% соответственно; $p=0,4$).

Клиническое исследование NCT01957696

Основная цель исследования — проспективная оценка эффективности ЦОТПЖ при

использовании иммуносупрессивной терапии с низкими дозами кортикостероидов, которые являются известными продиабетическими агентами и вызывают серьезные долгосрочные негативные последствия [66].

В публикациях ответственного исполнителя исследования Ole M. Øyen, M.D., Ph.D. (Oslo University Hospital, Oslo, Norway) получены данные для 630 пациентов с терминальной диабетической почечной недостаточностью, которым выполнили ОТПЖП (n=222) или трансплантировали только почку от живого донора (n=171); пожилым реципиентам и реципиентам с большей коморбидностью трансплантировали почку от умершего донора (n=237) [67].

Одномерный анализ по методу Каплана-Мейера показал, что медиана выживаемости составила 14,0 лет для ОТПЖП, 11,5 лет для трансплантации почки от живого донора и 6,7 года — для трансплантации почки от умершего донора [67]. Многофакторный регрессивный анализ Кокса с учетом возраста и пола реципиента, метода лечения, времени диализа показал, что ОТПЖП предохраняла от всех причин смерти по сравнению с трансплантацией почки от живого ($p=0,02$) и умершего ($p=0,029$) донора. После 2000 года улучшилась общая выживаемость реципиентов по сравнению с предыдущими годами (относительный риск 0,40; 95% доверительный интервал 0,30-0,55; $p<0,001$), а также 5-летняя выживаемость трансплантата ПЖ (78% против 61% в 1988-1999 годах).

Клиническое исследование NCT02066350

Основная цель исследования — оценка эффективности влияния ЦОТПЖ на функциональное состояние эндотелия сосудов у пациентов с СД1 в течение 1 года после трансплантации [68]. Для этого, кроме рутинных исследований, оценивают показатель потока опосредованной дилатации плечевой артерии измерением диаметра сосудов при помощи ультразвукового аппарата и показатель потока опосредованной дилатации микрососудов на кончиках пальцев — по тону периферических сосудов после реактивной гиперперфузии путем окклюзии артерий с помощью манжеты сфигмоманометра.

В публикациях ответственного исполнителя исследования Trond G. Jensen, M.D., Ph.D., Professor of Medicine (Oslo University Hospital, Norway) показано, что через 10,1 года после

трансплантации ПЖ и почки (25 случаев) или трансплантации только почки от живого донора (17 случаев) пациентам с СД1 и терминальной стадией почечной болезни средний уровень HbA1c составил $5,5 \pm 0,4\%$ и $8,3 \pm 1,5\%$ соответственно ($p < 0,001$) [69].

У реципиентов только почки была толще базальная мембрана клубочков (369 ± 109 нм против 281 ± 57 нм; $p = 0,008$) и увеличение объема мезангиальной фракции (электронная микроскопия) до среднего значения $0,23$ ($0,13-0,59$) против $0,16$ ($0,10-0,41$; $p = 0,007$) у реципиентов ПЖ и почки [69]. У реципиентов ПЖ и почки и реципиентов только почки абсолютное изменение расчетного уровня клубочковой фильтрации по сравнению с исходным было -11 ± 21 мл/мин¹ / $1,73$ м² и -23 ± 15 мл/мин¹ / $1,73$ м² соответственно ($p = 0,060$), в то время как наклон этой кривой был $-1,1$ мл/мин¹ / $1,73$ м² (95% доверительный интервал $-1,7, -0,5$) и $-2,6$ мл/мин¹ / $1,73$ м² (95% доверительный интервал $-3,1, -2,1$) в год соответственно ($p = 0,001$).

Через 9-12 лет после трансплантации ПЖ и почки или только почки пациентам с СД1 и терминальной стадией почечной болезни средний уровень HbA1c составил $5,8\%$ и $8,6\%$ соответственно [70]. У реципиентов ПЖ и почки был определяемый уровень С-пептида натощак ($0,8$ пмоль/л) по сравнению с его отсутствием у реципиентов только почки; также у них были ниже индекс массы тела на $16,2\%$ и уровень триглицеридов на $46,4\%$, сопровождавшиеся улучшенным метаболическим профилем и более низкими уровнями ингибитора активатора плазминогена, С-реактивного белка и фактора роста эндотелия сосудов.

В биоптатах почечного трансплантата реципиентов только почки наблюдали увеличение средней толщины базальной мембраны клубочков на $81,2\%$, сопровождающееся изменением структуры гепаран-сульфата протеогликана [70]. В дополнение к снижению 6-0-сульфатированных дисахаридов в биоптатах почки пациентов с гипергликемией было отмечено увеличение не-N-сульфатированных дисахаридов с соответствующим наибольшим снижением N-сульфатирования.

Авторы исследования делают вывод, что ОТПЖП пациентам с СД1 улучшает функциональные показатели развития заболевания и замедляет развитие патологических изменений в почечном трансплантате [68, 69].

Выводы

Изучению перспектив применения метода цельноорганный трансплантации поджелудочной железы для лечения сахарного диабета 1-го типа сегодня уделяется достаточно серьезное внимание, а соответствующие клинические исследования помогут оценить безопасность и эффективность применения соответствующих клинических протоколов, а также подобрать оптимальные схемы лечения для пациентов.

Благодарность

Автор выражает благодарность руководителю научной библиотеки Института Стаценко А.А. за техническую помощь в подготовке рукописи.

Список использованной литературы

1. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра. — К.: Медкнига, 2014. — 192 с. (Tron'ko N.D., Sokolova L.K., Kovzun E.I., Pasteur I.P. Insulinotherapy: yesterday, today, tomorrow. — К.: Medknyha, 2014. — 192 p.)
2. Danaei G., Finucane M.M., Lu Y., Singh G.M., Cowan M.J., Paciorek C.J., Lin J.K., Farzadfar F., Khang Y.H., Stevens G.A., Rao M., Ali M.K., Riley L.M., Robinson C.A., Ezzati M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // Lancet. — 2011. — Vol. 378. — P. 31-40.
3. Forbes J.M., Cooper M.E. Mechanisms of diabetic complications // Physiol. Rev. — 2013. — Vol. 93. — P. 137-188.
4. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 29. — P. 977-986.
5. White S.A., Shaw J.A., Sutherland D.E. Pancreas transplantation // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 1808-1817.
6. Kelly W.D., Lillehei R.C., Merkel F.K., Idezuki Y., Goetz F.C. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy // Surgery. — 1967. — Vol. 61. — P. 827-837.
7. Gruessner A.C. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) // Rev. Diabet Stud. — 2011. — Vol. 8. — P. 6-16.
8. Tonelli M., Wiebe N., Knoll G., Bello A., Browne S., Jadhav D., Klarenbach S., Gill J. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes // Am. J. Transplant. — 2011. — Vol. 11. — P. 2093-2109.
9. Farney A.C., Rogers J., Orlando G., Stratta R.J. Simultaneous transplantation of the living donor kidney and deceased donor pancreas and other transplant options for diabetic and uremic patients // Curr. Opin. Organ Transplant. — 2015. — Vol. 20. — P. 103-107.
10. Cantarovich D., Vistoli F. Minimization protocols in pancreas transplantation // Transpl. Int. — 2009. — Vol. 22. — P. 61-68.
11. ClinicalTrials.gov // <http://www.clinicaltrials.gov>.
12. About the International Committee of Medical Journal Editors // <http://www.icmje.org/about>.
13. International Committee of Medical Journal Editors: Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. Updated august 2013 / <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.

14. 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.
15. Ross J.S., Mocanu M., Lampropulos J.F., Tse T., Krumholz H.M. Time to publication among completed clinical trials // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173. – P. 825-828.
16. NCT00156364 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00156364&Search=Search>.
17. Sutherland D.E., Gruessner R.W., Dunn D.L., Matas A.J., Humar A., Kandaswamy R., Mauer S.M., Kennedy W.R., Goetz F.C., Robertson R.P., Gruessner A.C., Najarian J.S. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single Institution // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 233. – P. 463-501.
18. Kleinclaus F., Fauda M., Sutherland D.E., Kleinclaus C., Gruessner R.W., Matas A.J., Kasiske B.L., Humar A., Kandaswamy R., Kaul S., Gruessner A.C. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function // *Clin. Transplant.* – 2009. – Vol. 23. – P. 437-446.
19. NCT00246844 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00246844&Search=Search>.
20. Liu E.H., Digon B.J. 3rd, Hirshberg B., Chang R., Wood B.J., Neeman Z., Kam A., Wesley R.A., Polly S.M., Hofmann R.M., Rother K.I., Harlan D.M. Pancreatic beta cell function persists in many patients with chronic type 1 diabetes, but is not dramatically improved by prolonged immunosuppression and euglycaemia from a beta cell allograft // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. – P. 1369-1380.
21. NCT00331162 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00331162&Search=Search>.
22. Stratta R.J., Rogers J., Farney A.C., Orlando G., El-Hennawy H., Gautreaux M.D., Reeves-Daniel A., Palanisamy A., Iskandar S.S., Bodner J.K. Pancreas transplantation in C-peptide positive patients: does «type» of diabetes really matter? // *J. Am. Coll. Surg.* – 2015. – Vol. 220. – P. 716-727.
23. Rogers J., Farney A.C., Orlando G., Iskandar S.S., Doares W., Gautreaux M.D., Kaczorski S., Reeves-Daniel A., Palanisamy A., Stratta R.J. Pancreas transplantation: The Wake Forest experience in the new millennium // *World J. Diabetes*. – 2014. – Vol. 5. – P. 951-961.
24. NCT00363116 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00363116&Search=Search>.
25. Stratta R.J., Rogers J., Orlando G., Farooq U., Al-Shraideh Y., Doares W., Kaczorski S., Farney A.C. Depleting antibody induction in simultaneous pancreas-kidney transplantation: a prospective single-center comparison of alemtuzumab versus rabbit anti-thymocyte globulin // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 14. – P. 1723-1730.
26. Farney A.C., Doares W., Rogers J., Singh R., Hartmann E., Hart L., Ashcraft E., Reeves-Daniels A., Gautreaux M., Iskandar S.S., Moore P., Adams P.L., Stratta R.J. A randomized trial of alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation // *Transplantation*. – 2009. – Vol. 88. – P. 810-819.
27. Stratta R.J., Shokouh-Amiri M.H., Egidi M.F., Grewal H.P., Lo A., Kizililik A.T., Nezakatgoo N., Gaber L.W., Gaber A.O. Long-term experience with simultaneous kidney-pancreas transplantation with portal-enteric drainage and tacrolimus/mycophenolate mofetil-based immunosuppression // *Clin. Transplant.* – 2003. – Vol. 17, Suppl. 9. – P. 69-77.
28. Stratta R.J., Alloway R.R., Lo A., Hodge E. Two-dose daclizumab regimen in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: primary endpoint analysis of a multicenter, randomized study // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75. – P. 1260-1266.
29. Stratta R.J., Lo A., Shokouh-Amiri M.H., Egidi M.F., Gaber L.W., Gaber A.O. Improving results in solitary pancreas transplantation with portal-enteric drainage, thymoglobulin induction, and tacrolimus/mycophenolate mofetil-based immunosuppression // *Transpl. Int.* – 2003. – Vol. 16. – P. 154-160.
30. Reddy K.S., Stablein D., Taranto S., Stratta R.J., Johnston T.D., Waid T.H., McKeown J.W., Lucas B.A., Ranjan D. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 464-470.
31. NCT00533442 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00533442&Search=Search>.
32. Ciancio G., Sageshima J., Chen L., Gaynor J.J., Hanson L., Tueros L., Montenegro-Velarde E., Gomez C., Kupin W., Guerra G., Mattiazzi A., Fornoni A., Pugliese A., Roth D., Wolf M., Burke G.W. 3rd. Advantage of rapamycin over mycophenolate mofetil when used with tacrolimus for simultaneous pancreas kidney transplants: randomized, single-center trial at 10 years // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – P. 3363-3376.
33. Sageshima J., Ciancio G., Chen L., Dohi T., El-Hinnawi A., Paloyo S., Misawa R., Ekwenna O., Yatawatta A., Burke G.W. 3rd. Everolimus with low-dose tacrolimus in simultaneous pancreas and kidney transplantation // *Clin. Transplant.* – 2014. – Vol. 28. – P. 797-801.
34. Chang Jw., Sageshima J., Ciancio G., Mattiazzi A., Chen L., Tsai H.L., Ruiz P., Burke G.W. Successful treatment for graft-versus-host disease after pancreas transplantation // *Clin. Transplant.* – 2014. – Vol. 28. – P. 217-222.
35. Diamantopoulos S., Allende G., Ferreira J.M., Ciancio G., Burke G.W., Pugliese A. Retrospective assessment of islet cell autoantibodies in pancreas organ donors // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31. – P. 1741-1742.
36. Burke G.W. 3rd, Kaufman D.B., Millis J.M., Gaber A.O., Johnson C.P., Sutherland D.E., Punch J.D., Kahan B.D., Schweitzer E., Langnas A., Perkins J., Scandling J., Concepcion W., Stegall M.D., Schulak J.A., Gores P.F., Benedetti E., Danovitch G., Henning A.K., Bartucci M.R., Smith S., Fitzsimmons W.E. Prospective, randomized trial of the effect of antibody induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation: three-year results // *Transplantation*. – 2004. – Vol. 77. – P. 1269-1275.
37. Delis S., Ciancio G., Casillas J., Figueiro J., Garcia A., Miller J., Burke G.W. Diabetic muscle infarction after simultaneous pancreas-kidney transplant // *Clin. Transplant.* – 2002. – Vol. 16. – P. 295-300.
38. NCT00571818 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00571818&Search=Search>.
39. Larsen J.L., Colling C.W., Ratanasuwana T., Burkman T.W., Lynch T.G., Erickson J.M., Lyden E.R., Lane J.T., Mack-Shipman L.R. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1706-1711.
40. NCT00618761 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00618761&Search=Search>.
41. Pirenne J., Deloese K., Coosemans W., Aerts R., Van Gelder F., Kuypers D., Maes B., Verslype C., Yap P., Van Steenberghe W., Roskams T., Mathieu C., Fevery J., Nevens F. Combined 'en bloc' liver and pancreas transplantation in patients with liver disease and type 1 diabetes mellitus // *Am. J. Transplant.* – 2004. – Vol. 4. – P. 1921-1927.
42. NCT00693446 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00693446&Search=Search>.
43. Cantarovich D., Karam G., Hourmant M., Dantal J., Blanche G., Giral M., Soullou J.P. Steroid avoidance versus steroid withdrawal after simultaneous pancreas-kidney transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2005. – Vol. 5. – P. 1332-1338.
44. Karam G., Maillet F., Le Normand L., Glemain P., Drapier E., Bouchot O., Cantarovich D. Results and surgical complications of pancreas transplantation with enteric exocrine drainage // *Prog. Urol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 19-23.
45. Luzi L., Picena Sereni L., Battezzati A., Elli A., Soullou J.P., Cantarovich D. Metabolic effects of a corticosteroid-free immunosuppressive regimen in recipients of pancreatic transplant // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75. – P. 2018-2023.
46. NCT00737880 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00737880&Search=Search>.
47. Schneeberger S., Biebl M., Steurer W., Hesse U.J., Troisi R., Langrehr J.M., Schareck W., Mark W., Margreiter R., Königsrainer A. A prospective randomized multicenter trial comparing histidine-tryptophane-ketoglutarate versus University of Wisconsin perfusion solution in clinical pancreas transplantation // *Transpl. Int.* – 2009. – Vol. 22. – P. 217-224.
48. NCT01001273 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01001273&Search=Search>.
49. Smail N., Paraskevas S., Tan X., Metrakos P., Cantarovich M. Renal function in recipients of pancreas transplant alone // *Curr. Opin. Organ Transplant.* – 2012. – Vol. 17. – P. 73-79.
50. NCT01047865 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01047865&Search=Search>.
51. Pugliese A., Reijonen H.K., Nepom J., Burke G.W. 3rd. Recurrence of autoimmunity in pancreas transplant patients: research update // *Diabetes Manag. (Lond)*. – 2011. – Vol. 1. – P. 229-238.
52. Burke G.W. 3rd, Vendrame F., Pileggi A., Ciancio G., Reijonen H., Pugliese A. Recurrence of autoimmunity following pancreas transplantation // *Curr. Diab. Rep.* – 2011. – Vol. 11. – P. 413-419.

53. Vendrame F, Pileggi A, Laughlin E, Allende G, Martin-Pagola A, Molano R.D., Diamantopoulos S, Standifer N, Geubtner K, Falk B.A., Ichii H, Takahashi H, Snowwhite I, Chen Z, Mendez A, Chen L, Sageshima J, Ruiz P, Ciancio G, Ricordi C, Reijonen H, Nepom G.T., Burke G.W., Pugliese A. Recurrence of type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation, despite immunosuppression, is associated with autoantibodies and pathogenic autoreactive CD4 T-cells // *Diabetes*. – 2010. – Vol. 59. – P. 947-957.
54. NCT01067950 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01067950&Search=Search>.
55. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, Giannarelli R, Coppelli A, Mariotti R, Rondinini L, Barsotti M, Signori S, De Lio N, Occhipinti M, Mangione E, Cantarovich D, Del Prato S, Mosca F, Marchetti P. Long-term (5 years) efficacy and safety of pancreas transplantation alone in type 1 diabetic patients // *Transplantation*. – 2012. – Vol. 93. – P. 842-846.
56. Boggi U, Vistoli F, Amorese G, Giannarelli R, Coppelli A, Mariotti R, Rondinini L, Barsotti M, Piaggese A, Tedeschi A, Signori S, De Lio N, Occhipinti M, Mangione E, Cantarovich D, Del Prato S, Mosca F, Marchetti P. Results of pancreas transplantation alone with special attention to native kidney function and proteinuria in type 1 diabetes patients // *Rev. Diabet Stud.* – 2011. – Vol. 8. – P. 259-267.
57. NCT01384006 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01384006&Search=Search>.
58. Eurotransplant.org // <http://www.eurotransplant.org>.
59. Proneth A, Schnitzbauer A.A., Zeman F, Foerster J.R., Holub I, Arbogast H., Bechstein W.O., Becker T, Dietz C., Guba M., Heise M., Jonas S., Kersting S., Klempnauer J., Manekeller S., Müller V., Nadalin S., Nashan B., Pascher A., Rauchfuss E., Ströhlein M.A., Schemmer P., Schenker P., Thorban S., Vogel T., Rahmel A.O., Viebahn R., Banas B., Geissler E.K., Schlitt H.J., Farkas S.A. Extended pancreas donor program – the EXPAND study rationale and study protocol // *Transplant Res.* – 2013. – Vol. 2. – P. 12.
60. NCT01797341 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01797341&Search=Search>.
61. Spetzler V.N., Goldaracena N., Marquez M.A., Singh S.K., Norgate A., McGilvray I.D., Schiff J., Greig P.D., Cattral M.S., Selzner M. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage – characteristics and risk factors // *Transpl. Int.* – 2015. – Vol. 28. – P. 720-728.
62. Laurence J.M., Marquez M.A., Bazerbach F, Seal J.B., Selzner M., Norgate A., McGilvray I.D., Schiff J., Cattral M.S. Optimizing pancreas transplantation outcomes in obese recipients // *Transplantation*. – 2015. – Vol. 99. – P. 1282-1287.
63. Seal J., Selzner M., Laurence J., Marquez M., Bazerbach F, McGilvray I., Schiff J., Norgate A., Cattral M.S. Outcomes of pancreas retransplantation after simultaneous kidney-pancreas transplantation are comparable to pancreas after kidney transplantation alone // *Transplantation*. – 2015. – Vol. 99. – P. 623-628.
64. Bazerbach F, Selzner M., Marquez M.A., Norgate A., McGilvray I.D., Schiff J., Cattral M.S. Pancreas-after-kidney versus synchronous pancreas-kidney transplantation: comparison of intermediate-term results // *Transplantation*. – 2013. – Vol. 95. – P. 489-494.
65. Bazerbach F, Selzner M., Boehnert M.U., Marquez M.A., Norgate A., McGilvray I.D., Schiff J., Cattral M.S. Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy for simultaneous kidney-pancreas transplantation: impact on rejection, graft function, and long-term outcome // *Transplantation*. – 2011. – Vol. 92. – P. 1039-1043.
66. NCT01957696 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01957696&Search=Search>.
67. Lindahl J.P., Hartmann A., Horneland R., Holdaas H., Reiskjer A.V., Midtvedt K., Leivestad T., Oyen O., Jenssen T. Improved patient survival with simultaneous pancreas and kidney transplantation in recipients with diabetic end-stage renal disease // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56. – P. 1364-1371.
68. NCT02066350 / <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02066350&Search=Search>.
69. Lindahl J.P., Reinholt F.P., Eide I.A., Hartmann A., Midtvedt K., Holdaas H., Dorg L.T., Reine T.M., Kolset S.O., Horneland R., Oyen O., Brabrand K., Jenssen T. In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57. – P. 2357-2365.
70. Reine T.M., Kolseth I.B., Meen A.J., Lindahl J.P., Jenssen T.G., Reinholt F.P., Zaia J., Shao C., Hartmann A., Kolset S.O. Effects of restoring normoglycemia in type 1 diabetes on inflammatory profile and renal extracellular matrix structure after simultaneous pancreas and kidney transplantation // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 107. – P. 46-53.

(Надійшла до редакції 25.04.2016 р.)

Клінічні дослідження застосування цілоорганної трансплантації підшлункової залози для лікування цукрового діабету 1-го типу

І.П. Пастер, М.П. Демченко, А.Є. Коваленко, Б.Б. Гуда, О.В. Люткевич, Є.А. Шелковой, О.Г. Коллюх

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. В огляді наведено інформацію про клінічні дослідження застосування цілоорганної трансплантації підшлункової залози для лікування цукрового діабету 1-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, цілоорганна трансплантація підшлункової залози, клінічні дослідження.

Clinical trials of whole pancreas transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus

I.P. Pasteur, M.P. Demchenko, A.Ye. Kovalenko, B.B. Huda, O.V. Lutkevych, Ye.A. Shelkovi, O.H. Koliuch

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

Abstract. Information on the clinical trials of whole pancreas transplantation for the therapy of type 1 diabetes mellitus is presented.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, whole pancreas transplantation, clinical trials.