

Нарушение метаболизма глюкозы после трансплантации органов

М.Ш. Хубутия, О.Н. Ржевская, К.Е. Лазарева

Кафедра трансплантологии и искусственных органов МГМСУ

Impaired glucose metabolism after organ transplantation

M.Sh. Khubutia, O.N. Rzhevskaya, K.E. Lazareva

Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow State University of Medicine and Dentistry

The mechanisms of the action of immunosuppressive agents and the risk factors for the development of posttransplantation diabetes mellitus and its complications are described.

Key words: *posttransplantation diabetes mellitus, glucose intolerance, tacrolimus, cadaveric renal allotransplantation, pancreatic allotransplantation, glycosylated hemoglobin, oral sugar-lowering drugs.*

В связи с ростом выполняемых трансплантаций в мире растет интерес к такому медицинскому осложнению, как посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД), который является нежелательным последствием трансплантации, связанным с осложненным течением и ухудшением выживаемости трансплантата и пациента.

И экспериментальные, и клинические наблюдения показали, что использование современных иммуносупрессивных препаратов в большей степени увеличивают риск развития ПТСД. Следовательно, понимание влияния используемых в настоящее время иммуносупрессивных препаратов на метаболизм глюкозы представляет интерес в клинической трансплантации.

Развитие ПТСД происходит в 36% случаев. Причины данного осложнения связаны с нарушением секреции инсулина и/или нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) [1, 2]. Развитие впервые выявленного сахарного диабета (СД) после трансплантации или НТГ после трансплантации почки увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, нефропатии трансплантата, возвратной хронической почечной недостаточности (ХПН), и смерти [3]. Летальность при трансплантации у больных СД возрастает до 31%, а при ПТСД до 22% [4]. Пациенты с СД имеют более высокий риск нарушения функции трансплантата, связанный в послеоперационном периоде с гипергликемией [5, 6]. Острая гипергликемия увеличивает риск ишемии ткани, апоптоз и стимулирует иммунный ответ [4, 7, 8].

К ПТСД могут приводить многие факторы: пожилой возраст, индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, отягощенный семейный анамнез, вирусный гепатит С, НТГ, определенные типы совместимости HLA (HLA-A28, 18; HLA-A30, 8; HLA-B8, 19; HLA-B18, 19; HLA-Bw15, 19; HLA-Bw42, 8 и HLA-Dw 16, 19) [2, 4, 9].

Распространенность СД среди пациентов после трансплантации гораздо выше по сравнению с основным населением. Нарушение метаболизма глюкозы происходит в первый год после трансплантации, особенно часто встречается транзиторная гипергликемия. Основные связанные с трансплантацией факторы риска для транзиторной гипергликемии — это острое отторжение, инфекция, применение кортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов

[10, 11]. Назначение циклоспорина или такролимуса приводит к увеличению частоты развития СД.

В ходе многочисленных исследований сравнивали диабетогенный эффект этих препаратов. По данным рандомизированного исследования, развитие СД после трансплантации составило 4% в группе реципиентов на фоне применения циклоспориина и 19,9% — на фоне такролимуса [12]. По другим данным, при назначении препаратов группы циклоспорина СД развивается в 4,7% наблюдений, а при приеме такролимуса — в 11,5%. Исследования показали, что развитие ПТСД чаще наблюдается при применении такролимуса [13, 14]. Это связано с тем, что эти препараты обладают диабетогенным потенциалом, который включает в себя снижение секреции инсулина, повышение резистентности инсулина и угнетение метаболизма стероидами [15–17].

Ингибиторы кальциневрина проявляют выраженный и избирательный иммуносупрессивный эффект за счет угнетения транскрипции гена интерлейкина 2 (ИЛ-2), таким образом предотвращая пролиферацию лимфоцитов в ответ на антигенный стимул. Использование этого класса препаратов в 1980-х годах способствовало значительно повышению уровня выживаемости трансплантата и пациентов и существенному уменьшению числа осложнений после трансплантации. Циклоспорин и такролимус — два основных в настоящее время доступных для клинического использования ингибитора кальциневрина, применяемых в качестве иммуносупрессии после трансплантации.

В ходе рандомизированных исследований было показано, что при приеме реципиентами циклоспорина или такролимуса после пересадки органа уровень выживаемости трансплантата остается одинаковым, однако эпизоды кризов отторжения встречаются реже при использовании такролимуса [16, 18, 19]. Кроме того, с применением такролимуса связано снижение частоты развития гиперлипидемии и гипертонии [16].

ПТСД приводит к увеличенной восприимчивости к инфекционным и сердечно-сосудистым осложнениям, может стать причиной снижения выживаемости трансплантата и имеет большое влияние на качество жизни пациента [16, 20].

Применение циклоспорина и такролимуса способствовало значительному повышению уровня выживаемости трансплантата и пациентов, однако оба этих средства служат причиной развития СД — тяжелого осложнения иммуносупрессивной терапии.

В течение последних 10 лет отмечается тенденция к уменьшению дозровок обоих ингибиторов кальциневрина, что объясняется попыткой снизить риск развития осложнений, сохраняя преимущества этих препаратов.

Снижение секреции инсулина может быть результатом нарушения продукции инсулина, обусловленным токсичностью, направленной на В-клетки, или угнетением синтеза ДНК. Морфологические изменения в В-клетках, свидетельствующие о токсичности при применении ингибиторов кальциневрина, включают в себя вакуолизацию и дегрануляцию [16, 21].

Снижение синтеза ДНК любым иммуносупрессором может происходить из-за блокады сигнального пути кальциневрина, необходимого для активации NF-ATc и транскрипционного фактора, который включает транскрипцию гена инсулина. На молекулярном уровне циклоспорин действует через кальций и цАМФ-зависимые проводящие пути, и это вовлекает кальцийзависимую фосфодиэстеразу и регулирующие Gs- и Gi-белки [22]. Дегрануляция, вакуолизация, отек эндоплазматического ретикула, аппарата Гольджи и митохондрий морфологически характеризуют токсическое влияние такролимуса на В-клетки [21]. Такролимус ингибирует замкнутую генную транскрипцию, приводя к снижению уровня мРНК инсулина и синтеза инсулина [23]. В свою очередь, это вызывает сокращение секреции инсулина — феномен, наблюдаемый при исследованиях *in vitro* и *in vivo* [24]. Интересно, что связь такролимуса с FK506 делает его менее доступным для связи с цАДФ — «вторым посредником» в мобилизации кальция [25]. Это уменьшает количество цитозольного кальция, важного для образования инсулина.

Несмотря на схожесть механизмов развития диабета, остаются неясными причины его развития в большем проценте случаев при приеме такролимуса. Одна из причин, возможно, связана с локализацией специфически связывающих белков FKBP-12 и белка для циклоспорина: было показано, что высокая концентрация FKBP-12 наблюдается в производящих инсулин В-клетках поджелудочной железы, в то время как циклофилин локализуется в сердце, печени и почках [15]. Это распределение специфически связывающих белков может приводить к более выраженному диабетогенному влиянию такролимуса по сравнению с циклоспорином на клетки поджелудочной железы, вызывая тем самым снижение секреции инсулина.

Исследования метаболизма глюкозы у реципиентов без СД после аллотрансплантации почки (АТП) показывают более низкий уровень С-пептида и инсулина после назначения глюкозы и повышение уровня HbA1c у пациентов, получающих такролимус, по сравнению с пациентами, принимающими циклоспорин [16, 26].

Циклоспорин и такролимус вызывают резистентность к инсулину. Относительно циклоспорина этот эффект связан с дефектом на пост-рецепторах в действии инсулина [27]. Однако влияние циклоспорина и такролимуса на секрецию инсулина более важно, чем влияние на

чувствительность инсулина. При применении циклоспорина биосинтез проинсулина и выработка инсулина уменьшены [28]. Циклоспорин ухудшает внутриклеточный транспорт гормона от участков его синтеза до секреторных гранул [29].

Между ингибиторами кальциневрина есть различия. Установлено, что пациенты, принимающие такролимус, имеют лучший кардиоваскулярный профиль, связанный со снижением липидов; снижение артериального давления (АД) и функция трансплантата сохраняются лучше на фоне приема такролимуса, чем циклоспорина. Неизвестно, вмешают ли эти положительные эффекты высокий риск нарушения метаболизма глюкозы.

Однако при этом такролимус подавляет секрецию инсулина. В раннем посттрансплантационном периоде у пациентов, получающих такролимус, отмечено снижение чувствительности инсулина к глюкозе на 50% по сравнению с пациентами, принимающими циклоспорин. Эти расхождения исчезают после 3 мес, когда дозы такролимуса снижаются до терапевтического уровня (5–10 нг/мл). Уменьшение уровня такролимуса на 33% улучшает секрецию инсулина на 36% [17, 30, 31].

В своем исследовании B.D. Maes и соавт. [32], используя критерии Американской диабетической ассоциации — ADA [33], показали, что у 15% реципиентов после трансплантации почки развивалось НТГ и у 32% развивался ПТСД в течение первого года после трансплантации. Высокая концентрация такролимуса в течение первого месяца после трансплантации (> 15 нг/мл) является значительным фактором риска развития НТГ или ПТСД. В том же исследовании единственным фактором риска длительного сохранения НТГ или ПТСД после 1 года была высокая концентрация препарата (> 15 нг/мл) в течение первого месяца после трансплантации.

По данным R. Shapiro и соавт. [34], у 40% пациентов, получающих такролимус, с развитием ПТСД снижалась доза инсулина после уменьшения доз такролимуса и стероидов.

Пульс-терапия стероидами часто сопровождается усугублением гипергликемии, что требует усиления контроля и коррекции. Кортикостероиды вызывают НТГ, у пациентов без СД этот эффект недолгий и может исчезнуть даже при длительном приеме препарата, однако у больных СД состояние иногда осложняется гиперосмолярной комой [33].

Стероиды увеличивают инсулинорезистентность, что вызывает повышение потребности в инсулине для поддержания нормального уровня глюкозы. Этот эффект значительный: 10 мг преднизолона повышают потребность в инсулине на 250% [30, 35].

Резистентность инсулина ухудшает эндотелийзависимую вазодилатацию, уменьшает количество рецепторов инсулина, увеличивает липолиз и циркуляцию свободных жирных кислот, ухудшает поглощение глюкозы мышцами и уменьшает синтез гликогена [36, 37]. Считается, что диабетогенный эффект стероидов может быть дозозависимым [20]. Описано, что при уменьшении дозы преднизолона при пероральном приеме значительно снижается толерантность к глюкозе в течение первого года после трансплантации почки.

Согласно многофакторной модели I. Hjelmesaeth и соавт. [38] возраст, доза преднизолона и использование β-бло-

каторов влияют на развитие НТГ. И однофакторный, и многофакторный линейный регрессионный анализ показал значительную корреляцию между уровнем глюкозы и дозой преднизолона. Риск развития ПТСД возрастает на 5% при увеличении дозы преднизолона на 0,01 мг/кг/сут. Кроме того, F. Jawad и соавт. [39] наблюдали более высокую частоту развития ПТСД в группе реципиентов после родственной аллотрансплантации, которые получили большую дозу кортикостероидов.

I.M. Boots и соавт. [40], пытаясь разграничить относительную роль стероидов и такролимуса в нарушении метаболизма глюкозы после трансплантации почки, изучали метаболизм глюкозы у реципиентов без СД до и после отмены стероидов и после уменьшения дозы такролимуса. По их данным, после уменьшения дозы преднизолона на 10 мг резистентность инсулина уменьшилась (концентрация С-пептида после нагрузки снизилась на 22%). После снижения концентрации такролимуса секреция инсулина В-клетками улучшилась (секреция С-пептида увеличилась на 36%). Согласно этим данным стероиды вызывают главным образом увеличение резистентности инсулина, а такролимус уменьшает секрецию инсулина В-клетками. Поскольку применение стероида связано с многочисленными побочными эффектами, включая развитие толерантности к глюкозе, гипертонию, дислипидемию, остеопению и инфекции, минимализация приема стероидов в иммуносупрессивных режимах может привести к снижению частоты развития осложнений и летальности [41].

Поскольку аллотрансплантация поджелудочной железы (АТПЖ) является операцией выбора в лечении СД 1-го типа, возникает определенное беспокойство по поводу развития ПТСД и факторов, которые увеличивают риск для этого осложнения. Несмотря на освобождение от экзогенного инсулина у реципиентов после АТПЖ, НТГ остается распространенной проблемой в этой группе. Метаболические дефекты, создающие данную проблему, включают ухудшенную секрецию инсулина, возможную резистентность инсулина, вызванную гетеротопическим расположением поджелудочной железы. Гипергликемия может усиливаться при приеме иммуносупрессивных средств, часто приводя к текущей потребности в экзогенном инсулине у некоторых реципиентов аллотрансплантата поджелудочной железы. Использование такролимуса после трансплантации поджелудочной железы очень эффективно уменьшало частоту развития кризов отторжения; однако при этом увеличивались влияние гипергликемии и потребность в экзогенном инсулине, что могло быть временным, но в некоторых случаях требовало перевода терапии на циклоспорин [42–44].

Нет данных о том, что биологические средства типа антигитимотитарного глобулина или моноклональные антитела ОКТ3 вызывают изменения в метаболизме глюкозы.

Отягощенный семейный анамнез также увеличивает риск развития ПТСД [1, 45, 46]. Эпидемиологическое исследование показало, что в популяциях с НТГ увеличивает риск развития СД 2-го типа [47]. Точно так же у реципиентов с НТГ до трансплантации отмечалось более частое развитие ПТСД [48].

B.L. Kasiske и соавт. [49] продемонстрировали, что возраст реципиента был независимым фактором риска для раз-

вития ПТСД: риск развития СД для реципиентов в возрасте 45–59 лет составил 1,92%, для пациентов старше 60 лет — 2,58%. L. Vesco и соавт. [48] отмечают, что пожилой возраст как фактор более значим для возникновения ПТСД ($p<0,05$) по сравнению с влиянием большой дозы стероидов. J. Hjelmestaeth и соавт. также выявили, что НТГ было связано больше с возрастом ($p<0,001$), чем с дозой стероидов ($p<0,05$) [38].

Увеличение ИМТ — независимый фактор риска развития ПТСД [50, 51]. B.L. Kasiske и соавт. показали, что риск развития ПТСД для тучных пациентов (ИМТ ≥ 30 кг/м²) выше в 2 раза по сравнению с пациентами с нормальным весом. Среди факторов риска развития ПТСД ожирение относится к поддающимся изменению факторам перед трансплантацией. Тучные пациенты должны принимать меньше диabetогенных иммуносупрессивных препаратов и снизить вес до операции.

По данным A.M. de Mattos и соавт. [52], у пациентов с аутосомно-доминирующей поликистозной болезнью почек риск развития ПТСД в 3 раза выше, что подтверждено полимерным анализом.

Реципиенты с ПТСД имеют более низкие показатели выживаемости. F.G. Cosio и соавт. [53] выявили, что через 8 лет после трансплантации значительно более высокий процент пациентов с ПТСД умерли по сравнению с пациентами без диабета (22% против 16%).

V.K. Revanur и соавт. [54] выявили значительную разницу в выживаемости между пациентами, у которых развился ПТСД, и пациентами без СД. Средняя выживаемость пациентов с ПТСД составила 10,3 года, тогда как у пациентов без ПТСД — 12,6 года. Разница в выживаемости у пациентов старше 55 лет при ПТСД не отличалась от показателя в контрольной группе. Однако у больных с возрастом < 55 лет ПТСД был связан с более высокой летальностью (риск развития — 2,54; $p<0,001$). Авторы отметили, что ПТСД влияет на выживаемость пациента, но не на выживание трансплантата, особенно у реципиентов с возрастом < 55 лет.

Независимо от данных V.K. Revanur и его коллег большинство авторов полагают, что ПТСД имеет отрицательное воздействие на почечный трансплантат. M.C. Thomas и соавт. [55] показали, что плохой контроль гликемии до трансплантации может способствовать развитию острого отторжения, по крайней мере у реципиентов с СД. Однако эти выводы не были подтверждены относительно ПТСД. Возможно, низкая выживаемость трансплантата в случае ПТСД связана с увеличением риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистой болезни, частых инфекционных осложнений и увеличенным риском развития хронической нефропатии аллотрансплантата. ПТСД может потенциально влиять на развитие хронической нефропатии аллотрансплантата несколькими способами. Гипертония, плохо контролируемая у этих пациентов, вероятно, увеличивает повреждение клубочков [56]. Гипергликемия способна нарушать синтез растворимых медиаторов фиброза в почке и фактора роста β , который может быть важным в развитии пролиферации мезангия [57]. Эти факторы роста, вероятно, играют роль в развитии хронической нефропатии аллотрансплантата, которая была основной причиной потери трансплантата в исследованиях его функции у реципиентов с ПТСД.

N.B. Sumrani и соавт. [45] выявили, что различие в снижении функции почечного аллотрансплантата в 2 группах не было достоверно различным, при этом 5-летняя выживаемость трансплантата у пациентов с ПТСД составила 70% по сравнению с 90% в контрольной группе.

По данным N.B. Sumrani и соавт. [45], в группе пациентов с ПТСД ($n=39$) из числа получавших циклоспорин после АТП инфекции были главным осложнением: 53% имели инфекционные осложнения (16% — в контрольной группе). Исследователи не выявили значительных различий в летальности между этими группами, однако все 5 смертельных случаев в группе ПТСД были вызваны сепсисом, в группе пациентов без СД — 1 случай.

A.M. Miles и соавт. [58] также не выявили значительных различий в смертности между группой, включавшей 40 пациентов с ПТСД (27%), и группой из 40 реципиентов без СД после АТП (20%) после 12 лет наблюдения. Однако частота развития сепсиса как причины смерти была больше в группе пациентов с ПТСД, составляя 46% смертельных случаев по сравнению с 12% в контрольной группе.

Как отмечено выше, сепсис — распространенная причина смерти реципиентов после АТП с ПТСД. Риск развития по сравнению с контрольной группой составляет 4,8 согласно данным A.M. Miles и соавт. [58] и 11,6 — по данным R.D. Lanerolle и соавт. [26]. Помимо сепсиса, тяжелые инфекции встречаются в 2 раза чаще у пациентов с ПТСД [45]. Инфекции мочевых путей имеют особенно значительное влияние, главным образом из-за постоянной глюкозурии. В целом отмечается выраженная частота развития инфекции у пациентов с ПТСД. У реципиентов после АТП, как пишут N.B. Sumrani и соавт. [45], встречаемость инфекционных осложнений была в 3 раза выше у пациентов с ПТСД, чем в контрольной группе (54% против 17%). В другом исследовании [48] частота цитомегаловирусных инфекций у реципиентов с ПТСД была в 2 раза больше по сравнению с контрольной группой (42% против 21%), но различие не было статистически значимым.

Поскольку и гиперинсулинемия, и гипергликемия, как известно, вызывают атеросклероз [59–61], ПТСД, вероятно, вносит свой вклад в высокую летальность от сердечно-сосудистой патологии, отмеченной у этих пациентов [62].

Пациенты с ПТСД имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, и это значительная причина роста летальности и потери трансплантата. Действительно, ПТСД является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений, связанных с посттрансплантационным метаболическим сердечно-сосудистым синдромом [63]. В 2 различных исследованиях риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых осложнений колебался от 0,95 до 3 [58, 64]. Высокая концентрация инсулина натощак была независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца [64].

У пациентов с ПТСД могут проявляться все классические осложнения СД, такие как нефропатия, невропатия, ретинопатия, микро- и макроангиопатия и болезни костей. При этом данные осложнения развиваются быстрее [65]. Однако большинство исследований отдаленных результатов в настоящее время не может быть полностью оценено. Сепсис и сердечно-сосудистая патология были

значительно более частыми причинами смерти у реципиентов с ПТСД после АТП по сравнению с контрольной группой. Описаны также случаи осложненного течения, связанного с диабетической невропатией, нефропатией и гиперосмолярной или кетоацидотической комой. Болезнь костей — более серьезная проблема у пациентов с ПТСД по сравнению с больными СД, так как на развитие заболевания костей у первых могут отрицательно влиять в дальнейшем гиперпаратиреоз, использование стероидов как иммуносупрессантов и старший возраст. Кроме того, низкая плотность кости при остеопении увеличивает риск переломов [66].

Лечение и профилактика главным образом направлены на выявление пациентов, входящих в группу риска, до АТП, контроль поддающихся обратному развитию факторов риска до и после трансплантации. Пациенты, входящие в группу риска, должны быть выявлены до трансплантации ввиду высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности в случае развития ПТСД. Тщательная оценка сердечно-сосудистой системы должна быть выполнена у пациентов старшего возраста, и клинические нарушения следует устранять до трансплантации. Главные поддающиеся изменению факторы риска — иммуносупрессивная терапия и масса тела. Как упомянуто выше, иммуносупрессивные средства с высоким диабетогенным эффектом — стероиды и такролимус. Применения этих препаратов целесообразно избегать или снижать дозу в ранний посттрансплантационный период, главным образом у пациентов в возрасте > 40 лет и с отягощенным семейным анамнезом или с нарушением метаболизма глюкозы до трансплантации. Если отмена стероидов связана с риском развития острого криза отторжения, микофенолата мофетил может быть препаратом выбора совместно с циклоспорином или такролимусом. Для пациентов, у которых развивается ПТСД при приеме последнего, нужно рассмотреть возможность перевода на циклоспорин.

Гипергликемия после трансплантации — достаточно частый симптом метаболического синдрома, связанного с иммуносупрессивной терапией. Пациенты с высоким риском нарушения метаболизма глюкозы должны выявляться до трансплантации. Пациентам с низким риском предпочтительнее назначение такролимуса, чем циклоспорина, так как в этом случае улучшается кардиоваскулярный профиль и лучше сохраняется функция почечного аллотрансплантата. Для пациентов с высоким риском имеется 2 схемы лечения: без стероидов, с применением такролимуса или со стероидами и циклоспорином. Нет данных, позволяющих сделать оптимальным выбор терапии для пациентов с высоким риском развития нарушения углеводного обмена [30]. В любом случае с учетом того, что оба препарата в соединении с низкими дозами стероидов и имурана обеспечивают таким пациентам и трансплантату выживаемость в течение года и что ПТСД может иметь отрицательно влияние и на пациента, и трансплантат, должны быть приняты все необходимые меры для снижения риска развития ПТСД.

Также необходимо обращать внимание на то, что у пациентов после АТП часто развивается гипертония, что связано с ожирением и диабетом, в связи с чем рекомендуется строгий контроль АД. Целевые цифры АД — приблизительно $\leq 130/80$ мм рт. ст. Эти показатели могут

быть достигнуты применением гипотензивных препаратов или путем тщательного выбора и назначения иммуносупрессивной терапии. Уровень липидов в крови требует строго контроля, так как изменение их содержания (отклонения могут иметь широкий диапазон) увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. При серьезных изменениях уровня липидов следует избегать использования рапамуна; при высоком уровне триглицеридов и липопротеинов низкой плотности к лечению, помимо диеты, необходимо добавлять статины или фибраты. Строгий метаболический контроль необходим для большинства пациентов с ПТСД. Диета, основное лечение для снижения массы тела у тучных больных, для пациентов с ПТСД должна иметь высокое содержание углеводов (60%), жиров (24%), белков (16%). Лечение инсулином проводится главным образом у пациентов с низким ИМТ. Выбор режима инсулинотерапии определяется индивидуальной инсулинопотребностью. В выборе пероральных сахароснижающих препаратов для тучных пациентов следует учитывать фармакокинетические особенности. Долгительно действующие препараты ассоциированы с увеличенным риском развития гипогликемии, и необходимо избегать их применения у пожилых людей. Препараты сульфонилмочевины, наиболее широко ис-

пользуемые средства, метаболизируются в печени, большая часть метаболитов выводится почками, и требуется тщательный подбор дозы в случаях нарушения функции почек. Выбор лекарственного средства зависит от почечной или печеночной функции, у больных со значительным нарушением инсулин, вероятно, более предпочтителен. Бигуаниды представляются лекарственным средством выбора для тучных пациентов. Метформин не метаболизируется в организме и экскретируется почками в неизменном виде, и его применения следует избегать у больных с ухудшенной почечной функцией, потому что накопление препарата увеличивает риск развития лактацидоза.

Трансплантационное лечение направлено на достижение оптимальной функции трансплантата и длительной выживаемости реципиента и трансплантата. Сегодня трансплантации выполняются у реципиентов с более высоким риском развития посттрансплантационных осложнений. Поэтому внимание должно быть сосредоточено на профилактике и контроле развития осложнений, в число которых входит ПТСД. Недостаточное понимание этой проблемы в конечном счете ведет к ухудшению качества жизни и росту летальности у больных с функционирующими трансплантатами.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Hathaway D.K., Tolley E.A., Blakely M.L. et al. Development of an index to predict post-transplant diabetes mellitus. *Clin Transplant* 1994;7:330—8.
- Friedman E.A., Shyh T., Beyer M.M. et al. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985;5: 196—202.
- Vincenti F., Friman S., Scheuermann E. et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transp* 2007;7:1506—14.
- Howard A. Management of new-onset diabetes mellitus in the kidney transplant recipient. *Medscape Transplant* 2004; 14 Jul.
- Thomas M.C., Moran J., Mathew T.H. et al. Early peri-operative hyperglycaemia and renal allograft rejection in patients without diabetes. *BMC Nephrology* 2000;1:1.
- Pourmand G., Ebrahimi M.R., Mehrsai A.R., Taheri M. Patient blood glucose levels before and after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2000;32(3):566—8.
- Min C., Kang E., Yu S.H. et al. Advanced glycation end products induce apoptosis and pro-coagulant activity in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46(3): 197—202.
- Pavlovic D., Van de Winkel M., Van der Auwera B. et al. Effect of interferon-gamma and glucose on major histocompatibility complex class I and class II expression by pancreatic beta- and non-beta-cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2329—36.
- Foster K.J., Alberti K.G., Binder C. et al. Lipid metabolites and nitrogen balance after abdominal surgery in man. *Br J Surg* 1979;66(4):242—5.
- Spencer C.M., Goa K.L., Gillis J.C. Tacrolimus: an update of its pharmacology and clinical efficacy in the management of organ transplantation. *Drugs* 1997;54: 925—75.
- Jindal R.M., Sidner R.A., Milgrom M.L. Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression. *Drug Saf* 1997;16: 242—57.
- Pirsch J.D., Miller J., Deierhoi M.H. et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:977—83.
- Cavaille-Coll M.W., Elashoff M.R. Commentary on a comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1998;65:142—3.
- Marchetti P., Navalesi R. The metabolic effects of cyclosporine and tacrolimus. *J Endocrinol Invest* 2000;23:482—90.
- Heisel O., Heisel R., Balshaw R., Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583—95.
- Jain A., Khanna A., Molmenti E.P. et al. Immunosuppressive therapy. *Surg Clin North Am* 1999;79:59—76.
- Johnson C., Ahsan N., Gonwa T. et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000;63:834—41.
- Lazzaro C., McKechnie T., McKenna M. Tacrolimus versus cyclosporin in renal transplantation in Italy: cost-minimization and cost-effectiveness analyses. *J Nephrol* 2002;15:580—8.
- Vincenti F., Jensik S.C., Filo R.S. et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002;73:775—82.
- Weir M.R., Fink J.C. Risk for post-transplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1—13.
- Hirano Y., Fujihira S., Ohara K. et al. Morphological and functional changes of islets of Langerhans in FK506-treated rats. *Transplantation* 1992;53:889—94.
- Martin F., Bedoya F.J. Mechanisms of action of cyclosporine A on islet alpha- and beta cells. Effects on cAMP and calcium dependent pathways. *Life Sci* 1991;49:1915—21.
- Redmond J.B., Olson L.K., Armstrong M.B. et al. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest* 1996;98: 2786—93.
- Ishizuka J., Guizzza K.K., Wassmuth Z. et al. Effects of FK506 and cyclosporine on dynamic insulin secretion from isolated dog pancreatic islet. *Transplantation* 1993;56:1486—90.
- Noguchi N., Takasawa S., Nata K. et al. Cyclic ADP-ribose binds to FK506 binding protein 12.6 to release calcium⁺⁺ from islet microsome. *J Biol Chem* 1997;272:3133—6.
- Lanerolle R.D., de Abrew K.,

- Fernando D.J., Sheriff M.H. Posttransplant diabetes in Sri Lanka. *Transplant Proc* 1996;28:1945—7.
27. Berwerck S., Kahl A., Bechstein W. et al. Clinical use of the euglycemic hyperinsulinemic clamp for diagnosis of tacrolimus-induced insulin resistance after combined pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:1944—5.
28. Basadonna G., Montorsi F., Dakizaki K., Merrell R.C. Cyclosporine A and islet function. *Am J Surg* 1988;156:191—3.
29. Bani Sacchi T., Bani D., Filipponi F. et al. Immunocytochemical and ultra structural changes of islet cells in rats treated long-term with cyclosporine at immunotherapeutic doses. *Transplantation* 1990;49:982—7.
30. Van Hoff J.P., Christiaans M.H., Ven Duijnhoven E.M. et al. Glucose metabolic disorder after transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1435—6.
31. Ciancio G., Burke G., Gaynor J. A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL)/sirolimus in renal transplantation. II. Survival, function, and protocol compliance at 1 year. *Transplantation* 2004;77:252—8.
32. Maes B.D., Kuypers D., Messian T. et al. Post-transplantation diabetes mellitus in FK506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001;72:1655—61.
33. Pagano G., Cavalco-Perin P., Cassader M. et al. An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. *J Clin Invest* 1983;72:1814—20.
34. Shapiro R., Jordan M.L., Scantlebury V.P. et al. A prospective, randomized trial of FK506/prednisone vs FK506/azathioprine/prednisone in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1995;27:814—7.
35. Christiansen E., Andersen H., Rasmussen K. et al. Pancreatic b-cell function and glucose metabolism in human segmental pancreas and kidney transplantation. *Am Physiol Soc* 1993;264(3):441—9.
36. Andrews R.C., Wolker B.R. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci* 1999;96:513—23.
37. Henriksen J.E., Alford F., Ward G.M., Beck-Nielsen H. Risk and mechanism for dexamethazone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first degree relatives of NIDDM patients. *Diabetologia* 1997;40:1439—48.
38. Hjelmeseath J., Hartmann A., Kosstad J. et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997;64:979—83.
39. Jawad F., Rizvi S.A. Post-transplant diabetes mellitus in live-re-lated renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1888.
40. Boots J.M., Van Duijnhoven E.M., Christiaans M.H. et al. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:221—7.
41. Vanrenterghem Y. Strategies to reduce or replace steroid dosing. *Transplant Proc* 1999;31 (Suppl 8A):7—10.
42. Christiansen E., Tibell A., Volund A.A. et al. Metabolism of oral glucose in pancreas transplant recipients with normal and impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2299—307.
43. Gruessner R.W. Tacrolimus in pancreas transplantation: a multi-center analysis. Tacrolimus Pancreas Study Group. *Clin Transplant* 1997;11:299—312.
44. Gruessner R.W., Burke G.W., Stratta R. et al. A multi-center analysis of the first experience with FK506 for induction and rescue therapy after pancreas transplantation. *Transplantation* 1996;61:261—73.
45. Sumrani N.B., Delaney V., Ding Z. et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era: an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991;51:343—7.
46. Rao M., Jacob C.K., Shastri J.C. Post-renal transplant diabetes mellitus: a retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1039—42.
47. Keen H., Jarret R.J., Mc Cartney P. The ten-year follow-up of the Bedford survey (1962—1972): glucose tolerance and diabetes. *Diabetologia* 1982;22:73—8.
48. Vesco L., Busson M., Bedrossian J. et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1475—8.
49. Kasiske B.L., Sneyder J.J., Gilbertson D., Matas A.J. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2002;2(Suppl 3):225.
50. Knoll G.A., Bell R.C. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 1999;318:1104—7.
51. Parikh C., Klem P., Wong C., Chan L. Obesity as an independent predictor of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Am J Transplant* 2002;2(Suppl 3):420.
52. De Mattos A.M., Prather J., Al-Uzri A. et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) as risk factor for the development of posttransplant diabetes mellitus (PTDM). *Am J Transplant* 2002;2:359.
53. Cosio F.G., Pesavento T.E., Kim S. et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002;62:1440—6.
54. Revanur V.K., Jardine A.G., Kingsmore D.B. et al. Influence of diabetes mellitus on patients and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transplant* 2001;15:89—94.
55. Thomas M.C., Mathew P.H., Russ G.R. et al. Early perioperative glycemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation* 2001;72:1321—4.
56. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994;330:877—84.
57. Noble N.A., Border W.A. Angiotensin II in renal fibrosis. Should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrol* 1997;17:455—66.
58. Miles A.M., Sumrani N., Horowitz R. et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998;65:380—4.
59. Schneider D.J., Nordt T.K., Sobel B.E. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type II diabetic patients. *Diabetes* 1993;42:1—7.
60. Maser R.E., Wolfson S.K. Jr., Ellis D. et al. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. *Arterioscler Thromb* 1991;11:958—65 [Abstract].
61. Laakso M., Pyorala K., Scarlund H., Voutilainen E. Lipid and lipoprotein abnormalities associated with coronary heart disease in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1986;6:679—84 [Abstract].
62. Raine A.E.G. Cardiovascular complications after renal transplantation. In: P.J. Morris (ed.). *Kidney transplantation: principles and practice*. Philadelphia: PA, Saunders; 1988. p. 575—601.
63. Hjelmeseath J., Hartmann A., Midvedt K. et al. Metabolic cardiovascular syndrome after renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1047—52.
64. Von Kiparsky A., Frei D., Uhlschmid G. et al. Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a matched pair control study. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:220—5.
65. Chiu M.Y., Sprague S.M., Bruce D.S. et al. Analysis of fracture prevalence in kidneypancreas allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:677—83.
66. Marchetti P. Strategies for risk reduction and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001;33(Suppl 5A):27—31.