

## ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

*И.В. Пак* – аспирант

This article is about historical aspects of development transplantation methods of treatment insulin dependent diabetes mellitus.

На протяжении десятилетий в мире проводятся исследования, направленные на возможность замещения утраченной функции островков поджелудочной железы (ПЖ), восстановления функции инсулярного аппарата ПЖ и нормальной регуляции углеводного обмена. Научные поиски ведутся по нескольким направлениям: аллогенная трансплантация поджелудочной железы или ее фрагментов; пересадка островков поджелудочной железы, полученных от аллогенного или ксеногенного донора; пересадка культуры островковых клеток поджелудочной железы (алло- или ксено-трансплантация) [1].

Идея трансплантации ПЖ возникла в 20-х годах прошлого столетия, практически сразу после установления причин развития сахарного диабета. Последующие 40 лет требовались для разработки и совершенствования хирургической техники – от экспериментов на животных до клинического применения. Первая трансплантация поджелудочной железы человеку была произведена 16 декабря 1966 года хирургами William D. Kelly и Richard C. Lillihei в университете штата Миннесота, США [5]. При этом больному сахарным диабетом с хронической почечной недостаточностью были имплантированы сегмент поджелудочной железы и почка. В результате была достигнута практически полная реабилитация пациента с отказом от инсулина и диализа.

В России первая успешная пересадка поджелудочной железы была осуществлена 22 октября 2002 г. в РНЦХ РАМН профессором С.В. Готье [2]. Фрагмент ПЖ от живого родственного донора пересадили взрослому пациенту с СД I типа. Клинический эффект от данной операции был очевиден – уже через 30 минут после имплантации нормализовался уровень глюкозы крови, что позволило в дальнейшем полностью отказаться от введения экзогенного инсулина.

Согласно Международному регистру трансплантаций поджелудочной железы [20], с декабря 1966 г. по май 1995 г. в мире было проведено 6856 пересадок ПЖ. Более 85% реципиентов составили больные с уремической стадией диабетической нефропатии, которым выполняли аллотрансплантацию почки. В лучших трансплантологических центрах (в основном в США) почти в 75% случаев удалось достигнуть выживания пересаженной ПЖ в течение одного года при одновременной трансплантации почки [20]. При трансплантации только ПЖ аналогичный успех наблюдался лишь в 50% случаев.

В настоящее время показания к сегментарной или полной трансплантации ПЖ сужены и касаются случаев развития у пациентов уремической стадии диабетической нефропатии [22]. В этих случаях может выполняться одновременная трансплантация как поджелудочной железы, так и почки. Однако несмотря

на целесообразность такого вмешательства, по данным лучших трансплантационных центров Европы и Америки [22, 13, 21, 15], остается высокой послеоперационная летальность, крайне высока себестоимость оперативного вмешательства, к тому же больному необходима длительная иммуносупрессивная терапия. При этом осложнения иммуносупрессивного и хирургического характера достигают 75%.

Свободная пересадка островковых клеток (ОК) является биологической альтернативой трансплантации поджелудочной железы. Пересадка островков и  $\beta$ -клеток островков ПЖ для избавления больных от инсулинзависимости проводится на протяжении многих десятилетий. Первые попытки пересадки  $\beta$ -клеток островков ПЖ были сделаны в 30-х годах прошлого столетия, но они оказались неэффективными [5]. В 1960-е годы были разработаны методы очистки островков поджелудочной железы от соединительной и внешнесекреторной ткани с помощью коллагеназы [20]. В последующие годы проводились экспериментальные и клинические исследования, при которых трансплантация суспензии островковых клеток осуществлялась различным путем и в разные ткани: инъекция в портальную вену, т.е. в печень; инъекция в селезеночную вену и в пульпу селезенку; внутрисосудистая (аортальная) инъекция; имплантация в красный костный мозг; инъекция и имплантация в брюшную полость; пересадка (трансплантация) или инъекция под капсулу почки; инъекция в прямую мышцу живота; имплантация в подкожную жировую клетчатку передней стенки живота; имплантация культуры островковых клеток предварительно инкапсулированных (макро- и микроинкапсулирование) [20, 4, 6, 3, 7, 16].

Сенсационным стало сообщение группы канадских ученых во главе с профессором J. Shapiro [19] об успешной трансплантации островков ПЖ семи больным с СД I типа с полной отменой инсулинотерапии в послеоперационном лечении. О результатах операции (1999 г.) они доложили на заседании 60-й конференции Американской диабетической ассоциации в 2000 г. Этот метод трансплантации островков поджелудочной железы в последующем получил название Эдмонтонского

протокола. Суть его заключается в следующем:

1. Для пересадки используется донорская ткань островков поджелудочной железы.

2. Проводится подбор пары “донор – больной диабетом” с минимальными различиями по антигенному составу тканей.

3. После пересадки пожизненно используются препараты, подавляющие иммунитет и препятствующие отторжению.

По данным Международного регистра трансплантации островков поджелудочной железы [17], к концу 1994 г. было выполнено 240 аллотрансплантаций островков в 34 клиниках мира, в основном в США. Только в 20 случаях была достигнута инсулиннезависимость реципиентов в течение первой недели после пересадки, причем наилучшие результаты были получены после 1988 года, благодаря внедрению высокопродуктивного автоматического метода выделения островков из поджелудочной железы взрослого донора [18]. На сегодняшний день аллотрансплантация островков ПЖ не имеет широкого применения по ряду причин: меньшей выраженности клинического эффекта по сравнению с трансплантацией культур ОКПЖ, ограниченности донорского материала; неизбежности применения иммуносупрессии; целесообразности одновременной пересадки почки и других.

Первая отечественная аллотрансплантация культур плодных ОК была проведена профессором В.И. Шумаковым в 1979 г. в Научно-исследовательском институте транспантологии и искусственных органов (НИИТ и ИО) [14]. За период с 1981 по 1984 гг. в НИИТ и ИО (Москва) осуществлена аллотрансплантация ОКПЖ у 65 больных, из которых 42 больных наблюдались в течение года [12, 3]. У 18 больных доза вводимого инсулина оставалась сниженной на 18–67%, а у семи больных потребность в инсулине вернулась к уровню, который был до трансплантации. Из 20 больных с лабильным до трансплантации течением сахарного диабета у 15 оно оставалось стабильным и лишь у троих возобновилось лабильное течение заболевания.

Для лечения ИЗСД одновременно с использованием первичных культур ОК плодов человека начали проводиться исследования по

применению ксеногенных культивированных ОК различных животных. В качестве трансплантационного материала применяли культуры, полученные из ПЖ плодов свиньи, плодов крупного рогатого скота, новорожденных поросят или новорожденных кроликов [13, 7, 10]. Основной мотивацией разработки методов ксенотрансплантации островков ПЖ для лечения больных сахарным диабетом было желание снизить стоимость расходов как по получению трансплантационного материала, так и иммуносупрессивной терапии, применение которой необходимо в послеоперационном периоде.

В настоящее время разработано несколько оригинальных методик по получению гормонально-активной культуры  $\beta$ -клеток из поджелудочной железы новорожденных кроликов [9, 8, 11]. Такие культуры, обладающие высокой инсулинпродуцирующей активностью и резко сниженной иммуногенностью, удалось получать благодаря удачному сочетанию альтернирующего температурного режима и использованию различных концентраций плодной сыворотки в ростовой среде, а также других методических приемов. По данным некоторых авторов [13], использование в качестве донорского материала ПЖ новорожденных кроликов позволило не только значительно увеличить количество выполняемых пересадок, но и улучшить их клинические результаты.

К 1994 г. было выполнено более 800 алло- и ксенотрансплантаций культур ОК (в том числе культур плодных ОК человека, культур ОК плодов крупного рогатого скота, свиньи и культур, полученных из ПЖ новорожденных кроликов). Еще около 200 пересадок (все - ксенотрансплантации культур ОКПЖ новорожденных кроликов) были осуществлены в других центрах и клиниках [13]. Полученные результаты позволяют считать ксеногенную трансплантацию ОКПЖ важным компонентом комплексного лечения ИЗСД.

Достижение значительного снижения потребности реципиентов в экзогенном инсулине, вплоть до длительной инсулиннезависимости, по-прежнему остается одной из главных целей проведения ксенотрансплантаций культур ОК. Проблема получения необходимого количества очищенных гормонально-активных

культур ОКПЖ в основном решена. Следует определиться с выбором безопасного и достаточно физиологичного способа введения клеточного трансплантата, отработать протокол проведения повторных пересадок, которые обеспечат введение необходимого количества  $\beta$ -клеток, а также разработать систему индивидуального подбора (с применением иммунологических и других тестов) культур ОК для конкретного реципиента.

Разумное и своевременное применение трансплантации культур ОК в комплексном лечении ИЗСД может существенно повлиять на прогноз этого тяжелого заболевания. Профилактика и торможение вторичных диабетических осложнений, достигаемые с помощью регулярных повторных трансплантаций, могут дать не только медицинский, но и существенный социально-экономический эффект, предотвращая или отодвигая наступление инвалидности у больных СД и увеличивая продолжительность их активной жизни. При условии дальнейшего развития метод станет неотъемлемой частью лечебно-профилактических мероприятий при сахарном диабете.

#### Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994. – 384 с.
2. Готье С.В., Колодкин Д. Е., Митрюкова Е. А и др. Первый опыт пересадки поджелудочной железы при лечении сахарного диабета I типа // Трансплантологические методы лечения сахарного диабета. – Рига, 2003. – С. 74–82.
3. Игнатенко С.Н. Трансплантологические методы лечения сахарного диабета: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1990.
4. Леонович С.И., Игнатович И.Н., Слука Б.А. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы в красный костный мозг в эксперименте // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 55–57.
5. Мирский М.Б. История отечественной трансплантологии. – М.: Медицина, 1985. – 124 с.
6. Прохоров А.В., Третьяк С.И., Руденок В.В. и др. Влияние внутрисосудистой ксенотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы на ряд иммунологических показателей // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 87–89.

7. Скалецкий Н.Н., Гончарова Т.Н., Засорина Л.В. и др. Ксенотрансплантация культур островковых клеток на пути достижения длительной инсулиннезависимости у больных сахарным диабетом I типа // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2002. – № 3. – С. 85–86.
8. Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Блюмкин В.Н. Получение культур островковых клеток из поджелудочной железы и их трансплантация // Проблемы трансплантологии и искусственных органов. – М., 1994. – С. 73–80.
9. Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Загребина О.В. и др. Получение культур островковых клеток из поджелудочной железы кролика для трансплантации // Трансплантация органов. – Львов, 1990. – С. 124–125.
10. Скалецкий Н.Н., Шальнев Б.И. Ксенотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы в эксперименте // Трансплантологические методы лечения сахарного диабета. – Рига, 1988. – С. 39–40.
11. Скалецкий Н.Н., Шумаков В.И. Лечение инсулинзависимого сахарного диабета методом трансплантации островковых клеток поджелудочной железы плодов и новорожденных // Трансплантация фетальных тканей и клеток человека. – М., 1996. – С. 33–40.
12. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Игнатенко С.Н. и др. Результаты трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы больным сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. – 1985. – № 5. – С. 67–70.
13. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Скалецкий Н.Н. и соавт. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. – М.: Канон, 1995. – 383 с.
14. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Шальнев Б.И. и др. Культуры островковых клеток поджелудочной железы плодов человека и трансплантация их больной сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. – 1981. – № 1. – С. 25–30.
15. Шумаков В.И., Игнатенко С.Н., Петров Г.Н. и др. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным инсулинозависимым сахарным диабетом // Хирургия. – 1991. – № 7. – С. 3–8.
16. Endocrinology and metabolism /Ed. by Ph. Felig, J.D. Baxter, A.E. Broadus. – New-York: McGraw-Hill International Book Company, 1982. – 578 p.
17. Hering B.J., Schultz A.O., Geier C. et al. International Islet Transplant Registry // Newsletter. – 1995. – V. 5. – № 6.
18. Ricordi C., Lacy P.E., Finke E.H. et al. An automated method for the isolation of human pancreatic islets // Diabetes. – 1988. – V. 37. – P. 413–420.
19. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A. et al. Islet transplantation in seven patients with type I diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 2000. – V. 343. – № 4. – P. 230–238.
20. Sutherland D.E.R. Pancreas and islet cell transplantation: now and then // Transplant. Proc. – 1996. – V. 28. – № 4. – P. 2131–2133.
21. Sutherland D.E.R., Moudry K.C. Clinical pancreas and islet transplantation // Transplant. Proc. – 1987. – V. 19. – № 1. – P. 113–120.
22. Toledo-Pereyra L.H., Dewan S., Mittal V.K., Gordon D.A. Clinical pancreas transplantation. Complete review of eight years experience // Arch.Surg. – 1991. – V. 55. – № 9. – P. 576–581.