

УДК 616.379-008.64-089.843(575.2) (04)

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ β -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

И.В. Пак – аспирант

This article is about results of allo- and xenotransplantations of pancreatic in patients with insulin-dependent diabetes mellitus.

Проблема лечения сахарного диабета (СД) является одной из важнейших в современной медицине. Согласно эпидемиологическим данным, в мире наблюдается неуклонный рост количества больных и заболеваемости сахарным диабетом. Каждые 10–15 лет число больных удваивается [1] и, при сохранении зарегистрированных темпов прироста, с 110,4 млн. в 1994 г. возрастет до 215 млн. к 2010 г. [2].

Несмотря на достижения современной диабетологии (генно-инженерный инсулин человека и его аналоги, шприц-ручки и инсулиновые помпы, глюкометры, в т.ч. и неинвазивные и др.), проблема лечения инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) остается весьма актуальной. В структуре летальности ИЗСД основное место занимают коматозные состояния, диабетическая нефропатия с развитием почечной недостаточности, синдром “диабетической стопы” с развитием диабетической гангрены и различные сосудистые осложнения.

Для уменьшения частоты развития осложнений ИЗСД, их стабилизации и профилактики необходимы строгая компенсация углеводного обмена, близкая к нормогликемии, и сохранение нормальных показателей липидного обмена, а также артериального давления. Достижение перечисленного на протяжении длительного времени сопряжено с высоким риском частых гипогликемий, особенно в ночное время, которые могут быть причиной летального исхода. Именно этим объясняется стремление

разработать такие методы лечения ИЗСД, которые предполагали бы достижение целевых установок по компенсации углеводного и липидного обменов при отсутствии гипогликемии, что может быть достигнуто только применением технологий, предусматривающих наличие нормальной обратной связи регуляции углеводного обмена, что имеет место у здорового человека [3].

На протяжении десятилетий в медицине проводятся исследования, направленные на возможность замещения утраченной функции островков Лангерганса, восстановления функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и нормальной регуляции углеводного обмена. Научные поиски проводятся по следующим направлениям: аллогенная трансплантация поджелудочной железы или ее фрагментов; пересадка островков поджелудочной железы, полученных от аллогенного или ксеногенного донора; разработка и создание искусственной поджелудочной железы.

В настоящее время установлено, что аллотрансплантация поджелудочной железы (ПЖ) больным с тяжелым СД дает, как правило, неудовлетворительные результаты, что связано не только с реакцией отторжения, но и высокой протеолитической активностью экзокринного отдела поджелудочной железы донора, приводящей к ферментативному разрушению пересаженного органа [4, 5]. В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется разработке методов изоляции и

культивирования эндокринной ткани ПЖ человека и животных с последующей трансплантацией островковых клеток (ОК). В последние годы в литературе появилось большое количество сообщений об успешной алло- и ксеногенной трансплантации β -клеток поджелудочной железы как в эксперименте, так и в клинической практике.

Первая отечественная аллотрансплантация культур ОК была проведена в 1979 г. в НИИТиЮ. В качестве источника получения ОК была выбрана ПЖ 16–22 недельных плодов человека [6]. В разработанной методике культивирования β -клеток сочетались микродиссекция, обработка ткани ПЖ коллагитином и осаждение клеточных комплексов центрифугированием. При анализе функциональной активности культуры было выявлено, что концентрация инсулина в среде достигала 20000 мкЕд/мл и более и держалась на высоком уровне в течение 6–7 недель при многократной полной замене среды.

Взвесь предварительно прокультивированных ОК была введена чрескожно под рентгенологическим контролем в пульпу селезенки больной ИЗСД, осложненной полинейропатией, нефропатией и ретинопатией. В результате контрольного обследования больной через 7 месяцев после трансплантации ОК ПЖ было выявлено, что суточная потребность в экзогенном инсулине снизилась на 22 Ед. и стабилизировалась на уровне 30 Ед. (суточная потребность до операции – 52 Ед.). При такой дозе вводимого за сутки инсулина уровень гликемии у больной был в пределах 140–180 мг % против 80–270 мг % до операции. Глюкозурия составляла 1–2,5% (до трансплантации – 4%). Признаков прогрессирования ретинопатии и нефропатии не выявлено [6]. Наблюдения, проведенные в течение дальнейших полутора лет, выявили отчетливый положительный посттрансплантационный эффект, выражающийся в улучшении компенсации углеводного обмена и сопровождающийся временным снижением потребности в экзогенном инсулине (более чем на половину) и уменьшением выраженности вторичных диабетических осложнений.

Согласно литературным данным, наиболее подходящим источником получения культуры ОК является неонатальная и фетальная

ткань поджелудочной железы человека. Однако, несмотря на большие преимущества, получение культуры клеток плодов и новорожденных человека имеет свои существенные недостатки: дефицит донорского материала, ряд социальных и этических проблем не позволяют широко использовать этот источник островковых клеток в трансплантации. В связи с этим использование ксеногенных источников ОК поджелудочной железы представляется весьма актуальным [7–11]. С практической позиции важно также то, что ПЖ новорожденных животных содержит значительно большее количество эндокринной ткани по сравнению со взрослой поджелудочной железой, тем более что неонатальная островковая ткань обладает потенциально меньшей иммуногенностью [12].

В настоящее время разработано несколько оригинальных методик по получению гормонально-активной культуры β -клеток из поджелудочной железы новорожденных кроликов [13–15]. Такие культуры, обладающие высокой инсулинпродуцирующей активностью и резко сниженной иммуногенностью, удается получать благодаря удачному сочетанию альтернирующего температурного режима и использованию различных концентраций плодной сыворотки в ростовой среде, а также других методических приемов. Использование в качестве донорского материала поджелудочной железы новорожденных кроликов не только позволило значительно увеличить количество выполняемых пересадок, но и улучшить их клинические результаты [9].

Так, в течение 2001–2002 гг. в Республике Беларусь проводилось исследование, целью которого было оценить эффективность трансплантации культуры ОКПЖ эмбрионов и новорожденных кроликов в лечении больных ИЗСД [7]. В клинических условиях 6-ти больным с ИЗСД была выполнена ксенотрансплантация культуры β -клеток эмбрионов и новорожденных кроликов. Длительность заболевания диабетом колебалась от 16 до 30 лет, возраст больных составлял 23–56 лет, суточная потребность в инсулине составляла 56–62 Ед. Клиническое течение диабета у всех больных было крайне нестабильное с частыми гипо- и гипергликемическими состояниями, у всех пациентов имели место в той или иной

степени выраженности явления нефропатии, ретинопатии и ангиопатии.

Первые сутки послеоперационного периода у всех пациентов наблюдалось значительное снижение уровня сахара в крови, вплоть до нормогликемии и потребности в инсулине до 6–16 Ед./сут. В последующем гликемия выросла и потребность в инсулине увеличилась до 40–45 Ед./сут. (авторы связывают это с адаптацией культуры клеток к новым условиям функционирования). Через 1,5–2 месяца после пересадки наблюдалась постепенная стабилизация течения диабета и снижение суточного уровня гликемии до 4,5–9,8 ммоль/л, а потребности в экзогенном инсулине до 25–32 Ед./сут. О стабилизации течения диабета и росте компенсации эндокринно-метаболических процессов у всех пациентов свидетельствовал и постепенный подъем уровня С-пептида, который с нулевой отметки (что говорит о полной несостоятельности собственного островкового аппарата) поднимался до 28 нмоль/мл, а при стимуляции – до 36 нмоль/мл (постпрандиальный уровень). При контрольном обследовании через 1 год после трансплантации ОКПЖ у всех 6-ти больных наблюдался хороший клинический антидиабетический эффект со снижением суточного профиля гликемии и потребности в экзогенном инсулине на 60–65%, а также повышением уровня С-пептида и иммунореактивного инсулина [7].

Полученные данные позволили авторам статьи сделать выводы о том, что ксенотрансплантация ОКПЖ позволяет значительно снизить инсулинзависимость и уменьшить потребность в экзогенном инсулине на 60–65%, полностью компенсировать гипо- и гипергликемические состояния, стабилизировать течение сахарного диабета, улучшить качество жизни диабетиков.

Большой интерес в практическом плане представляет собой трансплантация ОКПЖ в лечении ИЗСД у детей. Согласно литературным данным, в Киевском НИИ эндокринологии и обмена веществ к 1990 г. была проведена трансплантация β -клеток 86-ти детям и подросткам, страдающим ИЗСД [16–18]. Согласно опубликованным данным, ни в одном случае отрицательного влияния трансплантации на течение сахарного диабета не отмечено. Ос-

новной эффект трансплантации выражался в достижении состояния устойчивой компенсации и вероятной стимуляции эндогенной продукции инсулина у части пациентов с сохранившимися в некотором количестве функционирующими ОК. Секреторная активность трансплантированных и стимулированная активность собственных β -клеток сохранялась на протяжении 3–6 месяцев, а иногда – 1 года, что совпадает с субъективными ощущениями больных и клиническими показателями. Эффект трансплантации оказался весьма существенным и в отношении осложнений СД таких, как микро- и макроангиопатии нижних конечностей, гепатопатия, липодистрофии, энцефалопатия, ретинопатия, нефропатия, синдром Мориака и Нобекура.

Анализ исследований показал, что трансплантация ОКПЖ способствует восстановлению адекватной реакции симпатoadреналовой системы на эндогенную секрецию инсулина трансплантатом. Вероятно в этом и лежит объяснение стабилизации течения диабета, исчезновение гипогликемических состояний, возможность стабильного поддержания нормогликемии на фоне корректирующей экзогенной инсулинотерапии у реципиентов с ИЗСД и, как следствие, торможение прогрессирования или обратное развитие ряда осложнений, что практически недостижимо при использовании традиционных методов лечения СД I типа [8].

Стабилизация течения ИЗСД и повышение его компенсации обусловлено, прежде всего, секрецией инсулина β -клетками трансплантированных культур. В посттрансплантационном периоде вводимая больному доза инсулина (обычно сниженная по сравнению с дотрансплантационным уровнем) удовлетворяет базальную потребность в инсулине, а инсулин, секретлируемый пересаженными β -клетками, предположительно выделяется в кровь реципиента в соответствии с колебаниями гликемии, способствуя тем самым стабильному течению ИЗСД [8, 9]. Таким образом, путем трансплантации ОКПЖ в организм реципиента возвращается система обратной связи между уровнем гликемии и секрецией инсулина, которая существует в норме у здорового человека.

Несмотря на значительные достижения современной медицины в области диабетологии,

сахарный диабет I типа все еще остается в определенном смысле неизлечимым заболеванием, и для сохранения жизни и трудоспособности больной должен постоянно получать инсулинотерапию, которая является непатогенетической и заместительной терапией. Проблема развития и неуклонного прогрессирования таких вторичных диабетических осложнений, как нефропатия, ретинопатия, нейропатия, остается одной из важнейших в медицине и здравоохранении.

На сегодняшний день применение трансплантации культур островковых клеток в комплексном лечении ИЗСД может существенно повлиять на прогноз этого тяжелого заболевания. Профилактика и торможение прогрессирования 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 ИЗСД, улучшая качество жизни и увеличивая ее продолжительность.

Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994. – 384 с.
2. Леонович С.И., Игнатович И.Н., Слука Б.А. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы в красный костный мозг в эксперименте // Белорусский мед. ж-л. – 2004. – №1. – С. 55–57.
3. Литвицкий П.Ф. Курс лекций по патологической физиологии. – М.: Медицина, 1995. – 751 с.
4. Barker C.F. Transplantation Today (Congress). – New York, 1975. – V. 3. – P. 913–914.
5. Barker C.F., Frangipane L.G., Silvers W.K. Ann. Surg., 1977. – V. 186. – P. 401–409.
6. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Шальнев Б.И. и др. Культуры островковых клеток поджелудочной железы плодов человека и трансплантации их больной сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. – 1981. – №1. – С. 25–30.
7. Прохоров А.В., Третьяк С.И., Горанов В.А., Маркелов Д.В. Свободная трансплантация культуры β -клеток в лечении экспериментального сахарного диабета // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы юбилейной научн. конф., посвящ. 80-летию БГМУ: В 2-х ч. – Ч. II / Под ред. С.Л. Кабака. – Мн.: БГМУ, 2001. – С. 91–93.
8. Скалецкий Н.Н., Гончарова Т.Н., Засорина Л.В. и др. Ксенотрансплантация культур островковых клеток на пути достижения длительной инсулинозависимости у больных сахарным диабетом I типа // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2002. – №3. – С. 85–86.
9. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Скалецкий Н.Н. и соавт. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы. – М.: Канон, 1995. – 383 с.
10. Kovarik J., Mandel T.E. Islet Transplantation // Transpl. Proc. – 1999. – №31 (Suppl 1/2A). – P. 45–48.
11. Platt J.L., Lin S.S. The Future Promises of Xenotransplantation // Ann. N-Y Acad. Scient. – 1998. – №862. – P. 5–18.
12. Fine A. Human fetal tissue research // Cell Transplant. – 1994. – Vol. 3. – №2. – P. 75–79.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Беникова Е.А., Турчин И.С. Трансплантация культур бета-клеток в лечении инсулинзависимого сахарного диабета у детей // Проблемы эндокринологии. – 1991. – №4. – С. 17–19.
17. Комисаренко В.П., Турчин И.С., Комисаренко И.В. и др. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочных желез плодов человека и животных как метод лечения сахарного диабета // Врачебное дело. – 1983. – №4. – С. 52–57.
18. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудряков С.В. и др. Эпидемиология инсулинзависимого сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 1998. – №2. – С. 47–51.