

ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИЙ ДИАБЕТ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Друк И. В.¹, Дрокина О. В.¹, Лялюкова Е. А.¹, Ряполова Е. А.¹, Высокогорский В. Е.², Молибога Е. А.²

¹ ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России (Омск, Россия)

² ФГБОУ ВО Омский государственный аграрный университет им. П. А. Столыпина (Омск, Россия)

NEW-ONSET DIABETES AFTER LIVER TRANSPLANTATION: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, MEDICAL THERAPY AT THE OUTPATIENT STAGE

Druk I. V.¹, Drokina O. V.¹, Lyalyukova E. A.¹, Ryapolova E. A.¹, Vysokogorskiy V. E.², Moliboga E. A.²

¹ Federal public budgetary educational institution of higher education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russia (Omsk, Russia)

² Omsk State Agrarian University P. A. Stolypin (Omsk, Russia)

Для цитирования: Друк И. В., Дрокина О. В., Лялюкова Е. А., Ряполова Е. А., Высокогорский В. Е., Молибога Е. А. Впервые возникший диабет после трансплантации печени: эпидемиология, факторы риска, медикаментозная терапия на амбулаторном этапе. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 107–115. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-107-115

For citation: Druk I. V., Drokina O. V., Lyalyukova E. A., Ryapolova E. A., Vysokogorskiy V. E., Moliboga E. A. New-onset diabetes after liver transplantation: epidemiology, risk factors, medical therapy at the outpatient stage. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 107–115. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-107-115

Друк И. В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Дрокина О. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Лялюкова Елена Александровна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Ряполова Е. А. — к.м.н., доцент

Высокогорский Валерий Евгеньевич — д.м.н., профессор кафедры продуктов питания и пищевой биотехнологии

Молибога Елена Александровна — доктор технических наук, доцент кафедры продуктов питания и пищевой биотехнологии

Druk I. V. — Department of internal medicine and family medicine continuing professional education, Professor, MD

Drokina O. V. — Department of internal diseases propedeutics, PhD, associate professor

Lyalyukova E. A. — Department of internal medicine and family medicine continuing professional education, Professor, MD

Ryapolova E. A. — associate professor

Vysokogorskiy V. E. — Department of Food and Food Biotechnology

Moliboga E. A. — Department of Food and Food Biotechnology, Professor, MD in Engineering sciences

Друк Инна В.

Druk Inna V.

drukinna@yandex.ru

Резюме

Россия занимает одно из ведущих мест в мире по количеству выполняемых трансплантаций солидных органов. Трансплантация печени является наиболее эффективным и, часто, единственным перспективным методом лечения болезней печени в терминальной стадии. С достижениями в области хирургии растет успех трансплантации печени и количество проводимых операций. Вместе с тем увеличивается количество реципиентов с нарушениями метаболизма, требующими медикаментозных вмешательств. Трансплантация печени может быть сопряжена с рядом осложнений. Сахарный диабет является наиболее распространенным из них. Впервые возникший после трансплантации печени сахарный диабет повышает риск отторжения трансплантата, инфекционных осложнений, неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и снижает выживаемость пациентов. Выделение факторов риска развития сахарного диабета (эндогенных, экзогенных), рационально проведенный скрининг позволяют своевременно выявлять нарушения углеводного обмена. Рациональный выбор лекарственной терапии сахарного диабета в специфической группе реципиентов солидных органов, основанный на эффективности, безопасности препаратов и учете лекарственных взаимодействий со средствами иммуносупрессивной терапии, позволяет эффективно контролировать уровень глюкозы крови и снижать вероятность неблагоприятных исходов в отделенном послеоперационном периоде после трансплантации печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, факторы риска, сахарный диабет

Summary

There is a higher prevalence of performed transplants of solid organs in Russia. Liver transplantation (LT) is the most effective way to treat liver diseases at advanced stages, and for many patients – the only effective one. Marked improvement in the surgery leads to the advances in LT techniques and the increase of overall number of LTs performed. However the number of recipients with metabolic disorders requiring medical interventions increases as well. LT can be accompanied by several complications. The most common one is diabetes mellitus (DM). New onset DM after LT increases the risk of transplant rejection, infection, adverse cardiovascular outcomes and reduces the survival of patients. An early diagnostics of carbohydrate metabolism disturbances in patients who underwent LT might be achieved with rigorous identification

of the risk factors associated with DM development after and proper screening performed before the intervention. Beyond these, in a particular group of solid organs recipients a rational administration of drug therapy for DM, which is based on evidence of treatment outcome, safety and drug interactions with immunosuppressive therapy, should improve the number of adverse outcomes and contribute to effective blood glucose control in a postoperative period after LT.

Keywords: liver transplantation, risk factors, diabetes mellitus

По данным GODT (Global observatory on donation and transplantation) количество проводимых трансплантаций внутренних органов в РФ в течение последних лет имеет устойчивую тенденцию к росту (рис. 1). Так, в Российской Федерации количество проведенных операций по трансплантации органов в 2016 г на 14,8% превысило соответствующий показатель 2015 г [1].

Входя в первую десятку стран мира по численности населения, в 2016 г РФ занимала 6 место по количеству проведенных трансплантаций (рис. 2).

Как и во всем мире, в нашей стране одно из лидирующих мест в структуре проведенных операций занимает трансплантация печени, частота проведения которой возрастает с каждым годом, поддерживая общую тенденцию оперативной активности (рис. 3).

Трансплантация печени является наиболее эффективным и, часто, единственным радикальным и перспективным методом лечения болезней печени в их терминальной стадии. Первая успешная трансплантация печени (ТП) человеку была проведена в 1967 году Томасом Старзлом в США, спустя год в Европе сэром Роем Кэлном также успешно была выполнена первая ортотопическая ТП у человека. В дальнейшем ТП быстро развивалась, превратившись в стандартную процедуру при острой и хронической печеночной недостаточности любой этиологии (рис. 4).

На сегодняшний день выполнено более 80000 операций в Европе, в среднем – 13 трансплантаций трупной печени на 1 млн населения в год [4]. В США в период с 2003 по 2014 выполнено более 63000 ТП взрослым реципиентам: 32,96% хронический вирусный гепатит С, 15,02% – алкогольная болезнь печени; 13,11% – неалкогольная стеатогепатит [5]. В нашей стране первая ортотопическая ТП человеку была осуществлена 14 февраля 1990 года в Российском научном центре хирургии РАМН. В России за 2015 год было выполнено 325 трансплантаций печени (2,2 на 1 млн населения), это было больше, чем в предыдущие годы (302 – в 2014 г., +7,6%), а в 2016 году – 378 (2,2 на 1 млн населения) [2; 6]. При этом, потребность в трансплантации печени составляет ежегодно не менее чем 20 на 1000 000 населения [6]. Увеличивающееся с каждым годом количество выполняемых операций (ежегодно около 25000 во всем мире) служит свидетельством успешности данного метода.

Трансплантация печени – оперативное вмешательство, в результате которого печень пораженная патологическим процессом заменяется на удовлетворительно функционирующий трансплантат [7]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям показанием к ТП является необратимая острая или терминальная стадия хронической

печеночной недостаточности различной этиологии, после того как были исчерпаны возможности консервативного лечения (табл. 1) и получены ответы на 3 основных вопроса [7]: сможет ли пациент перенести операцию и ранний послеоперационный период; будет ли пациент привержен к терапии и режиму необходимому для выживания после трансплантации печени; есть ли у пациента сопутствующие заболевания, которые могут скомпрометировать его выживание или функцию трансплантата (внепеченочное распространение злокачественных опухолей, СПИД, активная внепеченочная инфекция (туберкулез и другие), активный алкоголизм, психические заболевания, исключая регулярный прием иммунодепрессантов).

Как любое оперативное вмешательство ТП имеет послеоперационные осложнения. Более 50 лет назад впервые был описан сахарный диабет (СД), как осложнение после пересадки почки [8], позже было установлено, что СД диагностируется также при пересадке печени, сердца, легких. [9; 10; 11]. По некоторым данным после пересадки печени диабет развивается впервые у 26,1% реципиентов в течение 1 года, у 32% – в течение 2 лет, у 33,4% пациентов – через 3 года после операции [12]. В целом, после ТП СД диагностируется у 10–64% пациентов [13].

На протяжении 40 лет СД у пациентов после трансплантации органов не имел четкого определения. Только в 2003 г. Американская диабетическая ассоциация ввела критерии диагностики, которые были приняты Международной комиссией экспертов в области трансплантологии и диабетологии и опубликованы в «International Consensus Guidelines»: содержание в плазме глюкозы натощак 7 ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1C) 6,5% (обновление от 2018 г.) [14]. В связи с введением этих критериев, накопленными медицинскими данными, потребовался пересмотр и терминологии СД у пациентов после трансплантации. В настоящее время в литературе для описания наличия диабета после трансплантации органов используют несколько терминов (табл. 2).

На практике, чаще рекомендуется использовать термин «посттрансплантационный диабет», исходя из достаточно распространенной ситуации неполного предоперационного обследования пациентов, когда невозможно однозначно исключить не диагностированный до трансплантации СД [17]. Частота возникновения ВВДПТ у реципиентов печеночного трансплантата колеблется от 9% до 63,3% [18]. Такая вариабельность регистрации ВВДПТ в клинических исследованиях напрямую зависит от ряда причин, таких как продолжительность наблюдения, наличие факторов риска, типа трансплантации, а также режима иммуносупрессивной

Трансплантация внутренних
органов в РФ, 2010–2016 гг. по
данным GODT

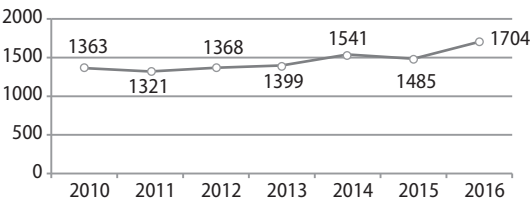


Рисунок 1.
Общая динамика трансплантации внутренних органов в Российской Федерации [2].

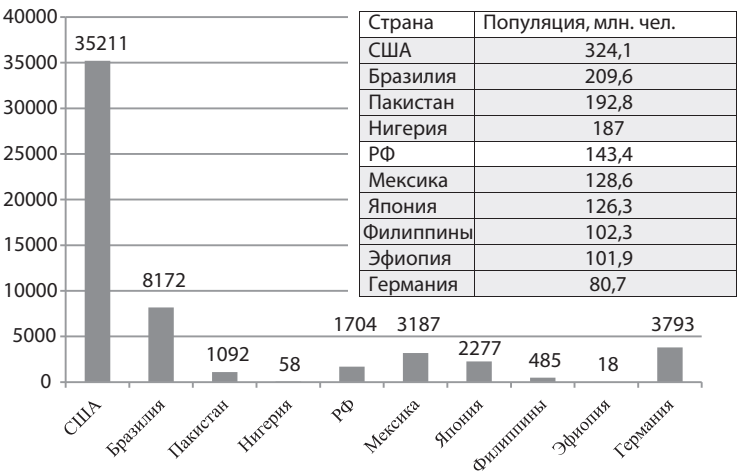


Рисунок 2.
Количество проведенных операций по трансплантации органов среди 10 стран мира с наиболее высокой численностью населения, 2016 г [2].

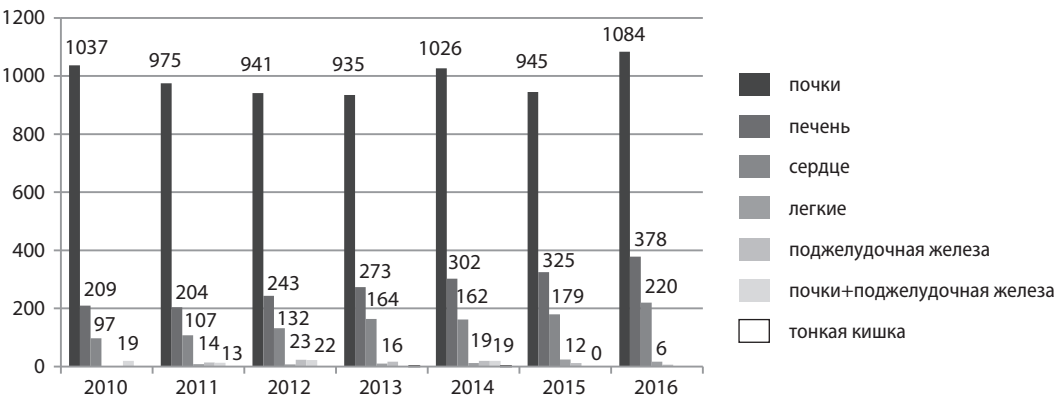


Рисунок 3.
Динамика трансплантации внутренних органов в Российской Федерации в зависимости от типа пересаживаемого органа [2].

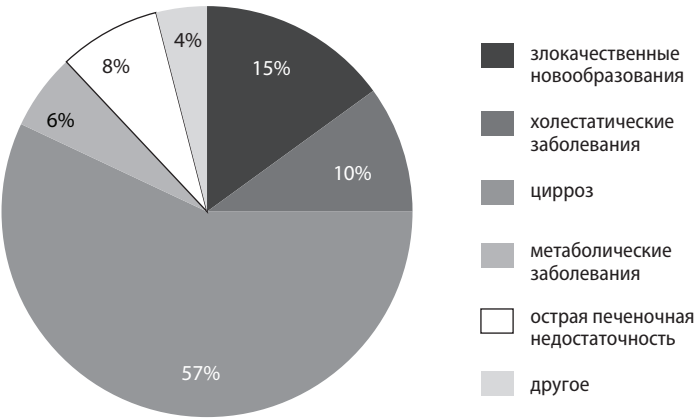


Рисунок 4.
Основные заболевания, ведущие к трансплантации печени в Европе [3].

Таблица 1
Показания к ТП [7]

Группы заболеваний и состояний, служащих показаниями к ТП
1. Фульминантная печеночная недостаточность (вирусный гепатит в 30–80% случаев, химические реагенты и лекарства в 30–50%, яды –5%, ишемия и гипоксия печени –5%, метаболические нарушения 5–10%);
2. Нехолестатические заболевания (алкогольный цирроз печени в 21,6% случаев, цирроз печени в исходе гепатита С – 19,5%, гепатита В – 6,1%, аутоиммунного гепатита – 5%, криптогенный цирроза печени – 12%);
3. Холестатические заболевания (первичный билиарный цирроз в 10,9% случаев, первичный склерозирующий холангит– 9,9%, вторичный билиарный цирроз, несиндромальная билиарная гипоплазия, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз III типов);
4. Врожденные дефекты метаболизма печени (недостаточность α1-анти-трипсина, болезнь Вильсона–Коновалова, идиопатический гемохроматоз, наследственная тирозинемия, первичная гипероксалурия I типа, гликогенозы I и IV типа, семейная гиперхолестеринемия, дефицит протеина С, гемофилия А и В);
5. Злокачественные опухоли печени (гепатоцеллюлярная карцинома, гепатобластома, эпителиоидная гемангиоэндотелиома).
6. Редкие заболевания (кистозный фиброз печени (муковисцидоз), болезнь/синдром Бадда–Киари, неалкогольный стеатогепатит, семейный холестаз или болезнь Байлера, болезнь Аладжила, поликистоз печени, семейная амилоидная полинейропатия, альвеококкоз, тирозинемия, оксалурия и др.)

Таблица 2
Сахарный диабет после ТП: определение понятий и влияние на исходы [14–16]

Впервые возникший сахарный диабет после трансплантации (ВВДПТ, “new-onset diabetes after transplantation”)	Посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД, “posttransplantation diabetes mellitus”)
• впервые выявленный диабет после трансплантации органов • исключает: предтрансплантационный диабет, который был не диагностирован; посттрансплантационную стрессовую гипергликемию, которая разрешается к моменту выписки из стационара	• диагностированный сахарный диабет в посттрансплантационном периоде, независимо от того, был ли он ошибочно не диагностирован до трансплантации или возник de novo у реципиентов
Влияние ПТСД на исходы после трансплантации печени	
• Повышение риска сепсиса и грибковых инфекций • Повышение риска билиарных осложнений • Повышение риска развития хронической почечной недостаточности • Снижение выживаемости, преимущественно – влияние на краткосрочную выживаемость • Повышение риска рецидива гепатита С (фиброз≥1 стадии) и смертности, связанной с гепатитом С • Повышение риска фиброза • Вероятное увеличение риска острого отторжения аллотрансплантата и его недостаточности • Повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий	

Таблица 3
Факторы риска ВВДПТ [16; 21–24]

Эндогенные факторы риска	Экзогенные факторы риска:
1. возраст ≥45 лет	1. Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина)
2. мужской пол	2. Статины
3. ИМТ >25 кг/м2	3. Донор-зависимые факторы: полиморфизм гена TCF7L2; мужской пол; возраст ≥60 лет; стеатоз; трупная печень; нарушение функции печени
4. наследственная отягощенность по СД 2 типа	4. «процедурные» факторы: острое отторжение трансплантата, период «холодной ишемии» >9 ч; отсутствие терапии
5. ЦМВ	
6. Вирус гепатита С	
7. Полиморфизм гена репамидина	
8. Гипомагниемия до и в течение 1 месяца после операции	
9. Нахождение в ПИТ >15 дней	
10. Гипергликемия в течение 1 месяц после трансплантации	
11. Предиабет в анамнезе	
12. Снижение уровня холинэстеразы <185 ед/л в течение 3 мес после операции	

Таблица 4
Основные негативные метаболические эффекты иммунодепрессантов [17]

Класс препаратов	Механизм влияния, повышающий риск СД
Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин, такролимус)	↓ секреции инсулина ↑ инсулинорезистентности ↓ захвата глюкозы тканями
mTOR ингибиторы (сиролимус, рапамидин, эверолимус)	↓ β-клеточного ответа ↓ синтеза белков-переносчиков GLUT-2
Кортикостероиды	↑ инсулинорезистентности ↑ продукции глюкозы в печени ↓ секреции инсулина β-клетками ↑ липолиза в жировой ткани

терапии и критериев диагностики сахарного диабета. Согласно мета-анализа 2015 года, включающего 20 ретроспективных исследований с 4850 пациентами после ТП, частота ВВДПТ составляет

30,2% [19]. Новые опубликованные данные вполне согласуются с таким показателем: 27,4% по результатам исследования Zayed R. A. 27,4% [20] и 24,3% по данным Китайского регистра ТП [21].

Факторы риска

Факторы риска развития ВВДПТ у реципиентов печени включают в себя как классические факторы риска СД (возраст, наследственность, ожирение, предиабет в анамнезе и др.), так и трансплантат-специфические факторы (иммуносупрессивная терапия) (табл. 3).

Возраст является общеизвестным фактором риска развития СД 2 типа. Реципиенты старше 45 лет имеют в 2,2 больше шансов на развитие ВВДПТ, чем более молодые реципиенты на момент трансплантации, а у пациентов в возрасте ≥ 60 лет риск возрастает на 160% в сравнении с пациентами 18–44 лет ($p < 0,0001$) [17]. Однако в литературе встречаются противоречивые данные о связи возраста и ВВДПТ у пациентов, получивших печеночный трансплантат [21, 25], что, вероятно, можно объяснить различиями в характеристиках выборок (размер, однородность, сопутствующая патология).

Во многих исследованиях мужской пол (реципиента и/или донора) был идентифицирован как независимый фактор риска ВВДПТ у реципиентов печени [16; 21; 25]. Мета-анализ показал, что мужчины подвергаются в 1,5 раза более высокому риску развития ВВДПТ, чем женщины (1,53 (95% ДИ: 1,24–1,90)) [19], что может быть следствием комплекса различий (физиологических, социальных) в метаболизме, рационе питания, образе жизни и т.д. между женщинами и мужчинами-реципиентами.

Существуют убедительные доказательства, что реципиенты с отягощенным семейным анамнезом по СД имеют повышенный риск развития ВВДПТ [26]. Семейный анамнез играет важную роль при трансплантации любого солидного органа. В многоцентровом перекрестном исследовании, проведенном в Испании, включающем 1410 реципиентов почечного трансплантата, 489 операций по пересадке печени, 207 пересадок сердца и 72 трансплантации легких, показано, что при отягощенном семейном анамнезе риск развития ВВДПТ увеличивался на 50% (отношение шансов (OR, odds ratio) – 1,51) [27]. Ретроспективный анализ продемонстрировал, что наличие СД2 у одного из родителей повышает риск СД после трансплантации органа в 7 раз [17].

Дополнительно к наследственной отягощенности в качестве возможных факторов риска ВВДПТ рассматривается ряд генов и одиночных нуклеотидных полиморфизмов: ген ангиотензиногена, калпаина 10, интерлейкина 6, ядерного фактора активированных Т-клеток 4 (NFATc4), субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS1), ядерного фактора 4 α гепатоцитов (HNF4A), адипонектина, калиевого канала сердца (KCNQ1), циклин-зависимого ингибитора киназы (CDKN2A/B), трансмембранного белка-транспортера ионов цинка типа 8 (SLC30A8), регуляторной субъединицы белка, ассоциированного с ингибированием сигнальной

циклинзависимой протеинкиназы CDK5 (CDKAL1), факторов транскрипции HNF1X, TCF7L2, [17].

Во многих исследованиях показано, что избыточный вес и ожирение связаны с развитием ВВДПТ. Результаты мета-анализа 7 исследований (1046 реципиентов печени) показывают, что ИМТ до трансплантации был значительно выше у реципиентов с ВВДПТ, в сравнении с реципиентами без нарушений гликемического профиля (WMD=1.19, 95% ДИ: 0.69–1.68; $P = 0.15$, $I^2 = 37\%$) [19]. Риск возникновения ВВДПТ значительно возрастает при ИМТ $> 25 \text{ kg/m}^2$ [21]. Следует отметить, что по многочисленным наблюдениям у большинства пациентов после операции ТП развивается повышение массы тела: наибольшее увеличение веса происходит после первых шести месяцев, первого и третьего года после ТП с увеличением веса на 5,1 и 9,5 кг, соответственно [22; 28; 29]. Через 1 и 3 года после ТП имеют ожирение четверть и треть пациентов, соответственно. При этом среди пациентов с исходно нормальной массой тела ожирение развивается через 1 год у 15,5%, через 3 года – у 26,3% [30]. В целом, исследования свидетельствуют о росте распространенности ожирения среди пациентов, перенесших ТП, с 18% в 1987–1993 гг. до 33% в 2007–2013 гг. [31]. Основными причинами повышения массы тела после трансплантации являются снижение физической активности, повышение калорийности рациона питания, применение кортикостероидов [17].

В общей популяции глюкоза плазмы натощак достоверно ассоциируется с заболеваемостью СД 2 типа. Примерно у 70% людей с повышенным уровнем глюкозы крови, определяемым как нарушение толерантности к глюкозе или гликемии натощак, в перспективе может развиться СД [32]. Во многих исследованиях показано, что нарушение глюкозы натощак до трансплантации является фактором риска для ВВДПТ у реципиентов печени (OR = 3.27; 95% ДИ 1.84–5.81) [19]. Можно предполагать, что нарушение гликемии натощак до трансплантации, оказывает такое же воздействие на реципиентов трансплантата как и на представителей общей популяции, хотя необходимы дальнейшие исследования для подтверждения общности патогенеза нарушений углеводного обмена в этих случаях.

Гипомагниемия ($< 0,74 \text{ ммоль/л}$), так же, как и в общей популяции, является независимым предиктором ВВДПТ у реципиентов печени [16; 33]. Также было установлено, что комбинация предтрансплантационной и посттрансплантационной гипомагниемии, была самым сильным предиктором ВВДПТ у реципиентов печени [33].

Связь между гепатитом С и СД2 в общей популяции давно известна. Потенциальные механизмы диабетогенного эффекта HCV-инфекции включают снижение поглощения глюкозы печенью, усиление глюконеогенеза, прямое цитопатическое

Таблица 5
Сахароснижающие препара-
ты: особенности примене-
ния после трансплантации
солидных органов [16; 17; 24]

Примечание:
РКИ – рандомизированные
клинические исследования;
pCKФ – расчетная скорость
 клубочковой фильтрации;
ХСН – хроническая сердеч-
ная недостаточность; СМ –
сульфонилмочевина

Класс	Исследования у пациентов после трансплантации	Потенциальные негативные влияния, требующие осторожности	Взаимодействие со средствами иммуносупрессивной терапии
Бигуаниды (метформин)	Эффективен у стабильных пациентов после транс- плантации почки. Нет исследований в других группах реципиентов	Противопоказан во время неотложных госпитали- заций, при ↓pCKФ, ↑АсАт, АлАт, острых инфекциях	Нет
Сульфонилмочевина (СМ)	Эффективность недоста- точно документирована (небольшие исследования, трансплантация почки)	Котримоксазол на фоне глипизиды повышает риск гипогликемии; Избегать применения глибенклами- да; ↑ массы тела	Да. Глибенкламид, глиме- пирид ↑ уровень цикло- спорина
Глиниды (Репаглинид, натеглинид)	Эффективен и безопасен в небольшом исследовании (трансплантация почки)	Риск гипогликемии (мень- ший, чем у СМ)	Да. Репаглинид метаболи- зируется CYP3A4: снижать дозу на фоне циклоспори- на/такролимуса (уровень циклоспорины, такролимус- а, сиролимуса ↔)
Глитазоны (пиоглитазон)	Эффективен и безопасен в небольших исследованиях (трансплантация почки)	↑ массы тела, отеки, ХСН, остеопороз	Нет
Ингибиторы α-глюкозидаз	Нет исследований эффек- тивности и безопасности	Не эффективны в моноте- рапии	Нет
АргПП1	Лираглутид не влияет на концентрацию такролимуса (небольшое исследование, трансплантация почки)	Замедляют опорожнение желудка, что может влиять на абсорбцию средств иммуносупрессии (не из- учено). Не применять при pCKФ<40	Нет
идПП4	Ретроспективные и неболь- шие РКИ: безопасность ситаглиптина и вилдаг- липтина (трансплантация почки)	Снижение дозы при ↓pCKФ (кроме линаглиптина)	Саксаглиптин метаболи- зируется CYP3A4: снижать дозу на фоне циклоспорины/ такролимуса
инГЛТ2	Нет исследований эффек- тивности и безопасности	↑ риска урогенитальных инфекций (на фоне имму- носупрессии не изучено). ↑ кетацидоза	Нет

действие вируса на бета-клетки поджелудочной железы, развитие инсулинорезистентности (ИР), хотя точный патогенез HCV-ассоциированного ВВДПТ еще недостаточно изучен [34]. Связь между гепатитом С и развитием ВВДПТ была выявлена у реципиентов солидных органов. ВВДПТ встречается чаще у пациентов, перенесших ТП по поводу вирусного гепатита С, намного реже среди пациентов с инфекцией гепатита В или холеста- тической болезнью печени [35]. В мета-анализе 14 исследований с включением 3362 пациентов авторы сообщили о 2,68-кратном увеличении риска ВВДПТ среди пациентов с HCV-инфекцией по сравнению с HCV-отрицательными реципиентами [19].

В 1985 г. впервые была выявлена связь между ци- томегаловирусной (ЦМВ) инфекцией и развитием ВВДПТ у реципиентов почечного трансплантата. Было показано, что бессимптомная ЦМВ-инфек- ция повышает риск развития СД после трансплан- тации в 4 раза (RR=4,00, P=0,025) [37]. При ТП ЦМВ-инфекция выявляется у 22–29% реципиентов, являясь независимым фактором возникновения ВВДПТ [16; 19–21]. Пациенты с активной формой ЦМВ имеют сниженную секрецию инсулина по сравнению с неинфицированными пациентами, в связи с чем можно предположить, что нарушение

секреции инсулина бета-клетками, возникающее вследствие действия провоспалительных цитоки- нов и ускоренного апоптоза, могут играть ведущую роль в патогенезе ЦМВ-ассоциированного ВВДПТ [37].

Выбор и доза иммуносупрессивной терапии являются главным модифицируемым фактором риска возникновения ВВДПТ. Обзор исследований о впервые возникшем СД при трансплантации почек, печени и сердца показал, что тип применя- емого режима иммуносупрессивной терапии опре- деляет 74% вариабельности совокупной частоты ВВДПТ через 12 месяцев после трансплантации (P = 0,0004) [38]. Глюкокортикоиды повышают аппетит, увеличивают объем жировой массы, подавляют липолиз, дозозависимо повышают продукцию глюкозы печенью (глюконеогенез), увеличивают ИР, подавляют секрецию инсулина, а также в вы- соких дозах индуцируют апоптоз бета-клеток [22; 39]. Каждое болюсное введение глюкокортикоидов повышает риск возникновения ВВДПТ на 9% [40]. На фоне иммуносупрессивной терапии, не вклю- чающей стероиды, наблюдалось значительное сни- жение вероятности развития ВВДПТ по сравнению с протоколами иммуносупрессии, включающими стероиды: общая заболеваемость ВВДПТ в течение

трех лет после трансплантации без применения стероидов была 12,3% против 17,7% при использовании стероидов ($p < 0,001$) [41]. Постепенный полный отказ или снижение дозы стероидов в раннем посттрансплантационном периоде уменьшает ИР и улучшает метаболизм глюкозы [42].

Препараты ингибитора кальциневрина (циклоsporин А, такролимус) связаны с развитием ВВДПТ. Их диабетогенное действие включает целый комплекс негативных влияний и различается по выраженности между препаратами. В бета-клетках фосфатазная активность кальциневрина имеет, по меньшей мере, две хорошо известные мишени: ядерный фактор активированных Т-лейкоцитов и ко-активатор цАМФ-зависимого транскрипционного фактора (белок TORC2). Такролимус и циклоспорин А, образуя комплексы с FK506-связывающим белком 1В и циклофиллином соответственно, связываются с кальциневрином, ингибируя его и его сигнальный путь [43]. Таким образом, ингибирование кальциневрина может лежать в основе развития ВВДПТ, вызванного прямым токсическим действием такролимуса и циклоспорина А. Фармакологическое ингибирование кальциневрина подавляет секрецию инсулина и является дозозависимым [43]. Такролимус снижает фосфорилирование киназы Akt сигнального пути PI3K/AKT, тем самым влияя на рост и пролиферацию бета-клеток [44].

Циклоспорин связывается с циклофилином D в митохондриальных транзитных порах (МТП) и блокирует открытие этих каналов, уменьшая в построении цитоскелета, мембранном транспорте,

производстве АТФ и регулировании функции митохондрий, что влияет на секрецию инсулина [45]. Как такролимус, так и циклоспорин А нарушают глюкозостимулированную секрецию инсулина ингибированием закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов [43; 45]. Кроме того, циклоспорин способствует прибавке массы тела и снижает мышечную массу [22]. Некоторые исследования показывают, что ингибиторы кальциневрина увеличивают ИР [44; 46].

Рандомизированные клинические испытания и ретроспективные исследования показали, что у реципиентов печени получавших иммуносупрессивную терапию на основе такролимуса в 2–4 раза чаще развивается ВВДПТ по сравнению с циклоспорином А [47; 48]. По некоторым данным доза такролимуса ≥ 8 нг/мл в течение 3 месяца после операции – независимый фактор риска развития ВВДПТ [12]. Несмотря на свое неблагоприятное влияние на метаболизм глюкозы, такролимус значительно уменьшает риск острого отторжения, смерти пациента и потери трансплантата после ТП по сравнению с циклоспорином А [48]. Основные механизмы возможного вклада иммуносупрессивной терапии в развитие ВВДПТ представлены в таблице 4.

Статины ассоциированы с нарушением гликемии натощак и СД после трансплантации печени. Среди статинов наибольший риск развития ВВДПТ – на фоне приема аторвастатина в сравнении с флувастатином (ОР 2,21; 95% ДИ 1,02–4,76), флувастатин, правастатин и питавастатин – относительно безопасны для реципиентов [17].

Терапевтические возможности управления ВВДПТ

Наблюдения показывают, что большинство пациентов после ТП, соблюдавших до операции ограничительные диеты по поводу основного заболевания, в течение последующего после ТП года расширяют рацион питания, увеличивая общее потребление калорий до 32 ккал/кг, потребление углеводов и двухкратно – жиров [49; 50]. В связи с этим, всем пациентам после ТП необходимы профилактические немедикаментозные вмешательства, направленные на контроль массы тела, – соблюдение принципов здорового питания и достаточной физической активности.

Все пациенты после ТП должны быть скринированы на нарушения углеводного обмена, оптимально – с проведением теста толерантности к глюкозе, при условии стабильного состояния без признаков острой инфекции [14]. Следует обратить внимание на рекомендации преимущественного применения для диагностики нарушений углеводного обмена в течение первых 12 месяцев после операции не HbA_{1c}, а уровня гликемии [15].

На сегодняшний день согласительного мнения по медикаментозной профилактике ВВДПТ не существует. В случае выявления предиабета преимущество за немедикаментозными вмешательствами [51]

В случае развития СД, вероятно, выгодны те же немедикаментозные вмешательства, что и при

СД2. Негликемические цели ведения пациентов с ВВДПТ включают контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, отказ от курения, контроль артериального давления, уровня ЛПНП и триглицеридов с применением статинов или комбинации статина с фенофибратом. Пациенты с ВВДПТ должны проходить регулярные осмотры и обследования органов мишеней СД, так как вследствие применения иммунодепрессантов имеют повышенный риск их развития и склонность к развитию катаракты [16]

На сегодняшний день нет единого мнения касательно целей сахароснижающей терапии ВВДПТ на амбулаторном этапе. В группе реципиентов с вирусным гепатитом С показано, что контроль уровня глюкозы крови с целью $< 7,7$ ммоль/л (< 138 мг/дл) позволяет снизить вероятность развития фиброза стадии 2 в трансплантированной печени [15]. Таким образом, вероятно, следует опираться на существующую тактику выбора интенсивности вмешательств в общей популяции пациентов с СД с целевыми группами $< 6,5\%$; $< 7,0\%$; $< 7,5\%$ и $< 8,0\%$ [52]. При этом следует отметить, что для пациентов после трансплантации в течении 1 года предпочтение следует отдавать оценке уровня гликемии, так как самостоятельное значение HbA_{1c} снижается вследствие потери крови и повышения оборота эритроцитов [15].

У пациентов, находящихся в стационаре, препаратом выбора является инсулин [14]. После выписки из стационара пациенты, имевшие ранее СД 2 типа могут вернуться к дооперационному режиму сахароснижающей терапии или продолжить инсулинотерапию с целью улучшения гликемического контроля. В отечественных стандартах первичной медико-санитарной помощи при наличии трансплантированной печени [53] отсутствует класс сахароснижающих препаратов. Учитывая это, назначение и применение лекарственных препаратов для контроля ВВДПТ возможно в соответствии с инструкцией к препарату по решению врачебной комиссии [53].

Данные по сравнительной безопасности сахароснижающих средств в группе пациентов с СД после ТП отсутствуют. Выбор должен основываться на профиле побочных эффектов препаратов и возможности развития лекарственных взаимодействий с иммуносупрессивными средствами (табл. 5).

Исследования на животных показывают, что метформин уменьшает вызванный иммунодепрессантами экзокринный (и, возможно, эндокринный) клеточный апоптоз с последующим улучшением гликемического контроля, что может предполагать его преимущества при применении в группе реципиентов солидных органов. Однако известные побочные эффекты и особенности фармакодинамики/фармакокинетики препарата ограничивают потенциал его применения после трансплантации органов.

По-прежнему недостаточно данных для рекомендации широкого применения препаратов сульфонилмочевины у реципиентов печени [16]. ИДПП4

все чаще используется при СД после трансплантации (в основном – после трансплантации почки), при этом отмечается их большая активность при предсуществующем диабете и посттрансплантационном диабете после пересадки сердца [15]. Другой класс инкретиновых препаратов – АрГПП1, значительно уступает ИДПП4 по изученности. Один из основных вопросов их применения – потенциальное влияние на абсорбцию иммунодепрессантов. Глифлозины, несмотря на их успешное применение в общей популяции пациентов с СД2, имеют больше потенциальных ограничений, чем преимуществ в группе реципиентов солидных органов. Тем более, что на сегодняшний день исследования применения ИНГЛТ2 при ПТД отсутствуют.

В качестве резюме. Посттрансплантационный СД распространен после трансплантации печени и связан с повышенной заболеваемостью и смертностью. Ведения реципиентов после трансплантации на амбулаторном этапе должно включать немедикаментозные лечебно-профилактические вмешательства и скрининг нарушений углеводного обмена. Установленные на сегодняшний день факторы риска ВВДПТ позволяют выделять группу риска и своевременно выявлять СД. Несмотря на большое количество гипогликемических агентов, доступных для лечения СД, в настоящее время очень мало опубликованных клинических данных по сравнительной эффективности и безопасности сахароснижающих средств у реципиентов печени. В этой связи, гликемические и негликемические цели, рекомендации по модификации образа жизни, медикаментозная терапия ВВДПТ должны быть максимально индивидуализированы.

Литература | Reference

1. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/02/03/5029-kolichestvo-operatsiy-po-transplantatsii-organov-cheloveka-v-2016-godu-uvelichilos-na-14-8>
2. <http://www.transplant-observatory.org/export-database/>
3. Клинические рекомендации EASL: трансплантация печени. – Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – P. 433–485. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. – Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64. – P. 433–485. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006
4. Adam R., Karam V., Delvart V., et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). – J. Hepatol. – 2012. – V.57. – P.675–688.
5. Chedid M. F. Nonalcoholic Steatohepatitis: The Second Leading Indication for Liver Transplantation in the USA. Dig Dis Sci. – 2017 – Vol. (10). – P. 2621–2622.
6. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. V сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – № XVIII (2). – С. 5–23. Got'e S.V., Homiyakov S.M. Donorstvo i transplantaciya organov v Rossijskoj Federacii v 2015 godu. V soobshchenie registra Rossijskogo transplantologicheskogo obshchestva. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov – 2016. – № XVIII (2). – P. 5–23.
7. Национальные клинические рекомендации: Трансплантация печени. 2016. – http://transpl.ru/files/rto/transpl_pecheni.pdf
8. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii: Transplantaciya pecheni. 2016. Available at: http://transpl.ru/files/rto/transpl_pecheni.pdf (accessed 8 May 2018)
9. Starzl T.E., Marchioro T.L., Rifkind D., et al. Factors in successful renal transplantation. Surgery. – 1964. – V.56. – P.296–299.
10. Baid S., Cosimia B., Farrell M.L., et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. Transplantation. – 2001. – V.72. – P.1066–1072.
11. Ye X., Kuo H. T., Sampaio M. S., et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. Clinical Transplantation. – 2011. – V.25. – P.885–891.
12. Guidon A., Reverdin S., Yarol N., Yerly P. et al. General recommendations for medical treatment after heart transplantation. Rev Med Suisse. – 2014. – Vol. 28;10(432). – P. 1197–2000, 1202–3.
13. Yagi Sh., Kaido T., Iida T. New-onset diabetes mellitus after living-donor liver transplantation: association with graft synthetic function. Surgery Today. – 2017. – V. 47. – № 6. – P. 733–745.
14. Lucey M.R., Terrault N., Ojo L., et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Liver Transplant. – 2013. – V.19. – P.3–26.
15. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes, 2018. – Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41(Suppl. 1): S3. – <https://doi.org/10.2337/dc18-SPPC01>

15. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev.* – 2016. – Vol. 37(1). – P. 37–61.
16. Pela'ez-Jaramillo M.J., Ca'rdenas-Mojica A.A., Gaete P.V. Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther.* – 2018. – Vol. 9. – P. 521–543.
17. Han E., Kim M. Soo, Kim Yu S., Kang E. S. Risk assessment and management of post-transplant diabetes mellitus. *Metabolism.* – 2016. – Vol. 65, Iss.10. – P. 1559–1569.
18. Honda M., Asonuma K., Hayashida S., et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in living-donor liver transplant recipients. *Clin. Transplant.* – 2013. – V.27. – P.426–435.
19. Li D.W., Lu T.F., Hua X. W., et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis. *World. J. Gastroenterol.* – 2015. – V.21. – P.6329–6340.
20. Zayed R.A., Bahgat M. H., Wahab M. A., et al. Prevalence and risk factors of new onset diabetes after liver transplantation (NODAT): A single Egyptian center experience. *Arch. Dig. Disord.* – 2017. – V.1. – P.7–13.
21. Ling Q., Xu X., Xie H., et al. New-onset diabetes after liver transplantation: a national report from China Liver Transplant Registry. *Liver. Int.* – 2016. – V.36. – P.705–712.
22. Gitto S., Villa E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome after Liver Transplant. *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. Vol. 17. – doi:10.3390/ijms17040490.
23. Ling Q., Xie H., Lu D., et al. Association between donor and recipient TCF7L2 gene polymorphisms and the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation in a Han Chinese population. *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 271–277.
24. Wallia A., Illuri V., Molitch M.E. Diabetes Care After Transplant. Definitions, Risk Factors, and Clinical Management. *Diabetes Med Clin North Am.* – 2016. – Vol. 100(3). – P. 535–550.
25. Zayed R.A., Bahgat M. H., Wahab M. A., et al. Prevalence and risk factors of new onset diabetes after liver transplantation (NODAT): A single Egyptian center experience. *Arch. Dig. Disord.* – 2017. – Vol.1. – P.7–13.
26. Chakkera H.A., Hanson R.L., Raza S.M., et al. Pilot Study: Association of traditional and genetic risk factors and new-onset diabetes mellitus following kidney transplantation. *Transplantation proceedings.* – 2009. – V.41. – P.4172–4177.
27. Martinez-Castelao A., Hernández M. D., Pascual J., et al. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: A Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplantation Proceedings.* – 2005. – V.37. – P.3813–3816.
28. Ferreira L.G., Santos L.F., Anastácio L.R., Lima A. S. et al. Resting energy expenditure, body composition, and dietary intake: A longitudinal study before and after liver transplantation. – *Transplantation* – 2013. – Vol. 96. – P. 579–585.
29. Anastácio L.R., Ferreira L.G., de Sena Ribeiro H., Lima A. S. et al. Body composition and over-weight of liver transplant recipients. – *Transplantation.* – 2011. – Vol. 92. – P. 947–951.
30. Richards J., Gunson B., Johnson J., Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. – *Transpl. Int.* – 2005. – Vol. 18. – P. 461–466.
31. Stepanova M., Wai H., Saab S., Mishra A. et al. The portrait of an adult liver transplant recipient in the United States from 1987 to 2013. *JAMA Intern Med.* – 2014. – Vol. 174. – P. 1407–1409.
32. Nichols G.A., Hillier T.A., Brown. J.B. Normal fasting plasma glucose and risk of type 2 diabetes diagnosis. *Am. J. Med.* – 2008. – V.121. – P.519–524.
33. Van Laecke S., Desideri F., Geerts A., et al. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. *Liver Transpl.* – 2010. – V.16. – P.1278–1287.
34. Bloom R.D., Lake J.R. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation.* – 2006. – V.6. – P.2232–2237.
35. Knobler H., Schihmanter R., Zifroni A., et al. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo. Clin. Proc.* – 2000. – V.75. – P.355–359.
36. Hjelmestaeth J., Sagedal S., Hartmann A., et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia.* – 2004. – V.47. – P.1550–1556.
37. Hjelmestaeth J., Müller F., Jenssen T., et al. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplantation diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced β -cell damage. *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2005. – V.20. – P.2311–2315.
38. Montori V.M., Velosa J.A., Basu A., et al. Posttransplantation diabetes: A systematic review of the literature. *Diabetes Care.* – 2002. – V.25. – P.583–592.
39. Huscher D., Thiele K., Gromnica-Ihle E., et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2009. – V.68. – P.1119–1124.
40. Baid S., Cosimi A. B., Farrell M. L., et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: Risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. *Transplantation.* – 2001. – V.72. – P.1066–1072.
41. Luan F.L., Steffick D.E., Ojo A. O. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation.* – 2011. – V.91. – P.334–341.
42. Hjelmestaeth J., Hartmann A., Leivestad T., et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney. Int.* – 2006. – V.69. – P.588–595.
43. Dong M., Parsaik A. K., Eberhardt N.L., et al. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabetic Medicine.* – 2012. – V.29. – P.1–12.
44. Soleimanpour S.A., Crutchlow M.F., Ferrari A.M., et al. Calcineurin signaling regulates human islet β -cell survival. *The Journal of biological chemistry.* – 2010. – V.285. – P.40050–40059.
45. Rostambeigi N., Lanza I.R., Dzeja P., et al. Unique cellular and mitochondrial defects mediate FK506-induced islet β -cell dysfunction. *Transplantation.* – 2011. – V.91. – P.615–623.
46. Chakkera H.A., Mandarino L.J. Calcineurin inhibition and new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Transplantation.* – 2013. – V.95. – P.647–652.
47. McAlister V.C., Haddad E., Renouf E., et al. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am. J. Transplant.* – 2006. – V.6. – P.1578–1585.
48. Levy G., Villamil F., Samuel D., et al. On behalf of the LIS2T Study Group. Results of LIS2T, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C₂ monitoring and tacrolimus with C₀ monitoring in de novo liver transplantation. *Transplantation.* – 2004. – V.77. – P.1632–1638.
49. Merli M., Giusto M., Riggio O., Gentili F. et al. Improvement of nutritional status in malnourished cirrhotic patients one year after liver transplantation. *e-SPEN.* – 2011. – Vol. 6. – e142–e147.
50. Richardson R.A., Garden O.J., Davidson H.I. Reduction in energy expenditure after liver transplantation. *Nutrition.* – 2001. – Vol. 17. – P. 585–589.
51. Sharif A., Hecking M., de Vries A. P., Porrini E. et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant.* – 2014. – Vol. 14. – P. 1992–2000.
52. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й вып.) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2017.
Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным диабетом (8-j vypusk) / Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.YU. Majorova – 8-j vypusk. – М.: UP PRINT; 2017.
53. Приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2012 г. N1584н. http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/smp_pecheni.pdf
Prilozhenie k prikazu Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 28 dekabrya 2012 g. N1584n. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/smp_pecheni.pdf (accessed 8 May 2018)