

Конечные продукты гликирования и окислительный стресс как основа метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

И.И. Ларина¹, А.С. Северина^{✉1}, И.С. Маганева¹, А.Р. Айнетдинова¹, А.К. Еремкина¹, А.О. Гаврилова¹, М.Ш. Шамхалова¹, И.В. Дмитриев², А.В. Пинчук^{2,3}, М.В. Шестакова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить состояние конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) и 3-нитротирозина (3-НТ) у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ), изолированной трансплантации почки (ИТП). Оценить взаимосвязь уровней AGE, RAGE, 3-НТ с функцией ренального трансплантата, состоянием углеводного и минерального обмена. **Материалы и методы.** В исследование включили 58 пациентов после трансплантации почки по поводу терминальной стадии хронической болезни почек (36 реципиентов после СТПиПЖ). Всем больным проводились клинико-лабораторное обследование, определение уровней AGE, RAGE, 3-НТ, паратгормона, 25(ОН)витамина D, FGF23, остеопротегерина (ОПГ) и фетуина А.

Результаты. У пациентов после СТПиПЖ наблюдалась нормогликемия (гликированный гемоглобин – HbA_{1c} 5,7 [5,3; 6,1] %; С-пептид 3,24 [2,29; 4,40] нг/мл) с достижением значимой разницы при сравнении с больными после ИТП. Артериальная гипертензия (АГ) значительно чаще наблюдалась у реципиентов СТПиПЖ до трансплантации, чем после ($p=0,008$), у больных после ИТП АГ также сохранялась чаще, чем у пациентов после СТПиПЖ. Соответственно, больные после СТПиПЖ гораздо реже нуждались в антигипертензивной терапии ($p=0,001$). Уровень AGE был значительно выше ($p=0,0003$), RAGE – значительно ниже ($p=0,000003$) у пациентов после СТПиПЖ, ОПГ – значительно больше у реципиентов СТПиПЖ ($p=0,04$). Обнаружена положительная корреляция 3-НТ с ОПГ ($p<0,05$; $r=0,30$), RAGE с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($r=-0,52$), HbA_{1c} ($r=0,48$), длительностью АГ ($r=0,34$), AGE с HbA_{1c} ($r=0,51$).

Заключение. Результаты анализа маркеров «метаболической памяти» могут отражать их вклад в персистенцию метаболических последствий хронической болезни почек и сахарного диабета 1-го типа после достижения нормогликемии и восстановления почечной функции после СТПиПЖ, участие в развитии возвратной нефропатии, сосудистой кальцификации и костных нарушений.

Ключевые слова: сахарный диабет, трансплантация, конечные продукты гликирования, окислительный стресс

Для цитирования: Ларина И.И., Северина А.С., Маганева И.С., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К., Гаврилова А.О., Шамхалова М.Ш., Дмитриев И.В., Пинчук А.В., Шестакова М.В. Конечные продукты гликирования и окислительный стресс как основа метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа после успешной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1155–1163. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201100

ORIGINAL ARTICLE

Advanced glycation end products and oxidative stress as a basis for metabolic abnormalities in patients with type 1 diabetes after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation

Irina I. Larina¹, Anastasia S. Severina^{✉1}, Irina S. Maganeva¹, Alina R. Ainetdinova¹, Anna K. Eremkina¹, Alina O. Gavrilova¹, Minara S. Shamhalova¹, Ilya V. Dmitriev², Aleksey V. Pinchuk^{2,3}, Marina V. Shestakova¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Sklifovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia;

³Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Северина Анастасия Сергеевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Тел.: +7(916)152-73-12; e-mail: ansev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0296-4933

Ларина Ирина Игоревна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6783-4200

Маганева Ирина Сергеевна – науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-0067-3622

Айнетдинова Алина Ринатовна – врач-кибернетик, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6935-3187

Еремкина Анна Константиновна – канд. мед. наук, зав. отд. патологии околощитовидных желез ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6667-062X

Гаврилова Алина Олеговна – клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-8148-8180

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, зав. отд. диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-3433-0142

✉ **Anastasia S. Severina.** E-mail: ansev1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0296-4933

Irina I. Larina. ORCID: 0000-0001-6783-4200

Irina S. Maganeva. ORCID: 0000-0002-0067-3622

Alina R. Ainetdinova. ORCID: 0000-0001-6935-3187

Anna K. Eremkina. ORCID: 0000-0001-6667-062X

Alina O. Gavrilova. ORCID: 0000-0001-8148-8180

Minara S. Shamhalova. ORCID: 0000-0002-3433-0142

Abstract

Aim. To compare advanced glycation end-products (AGE, RAGE) and 3-nitrotyrosine (3-HT) in patients with DM 1 after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK) and kidney transplantation alone (KTA). To assess relationship between levels of AGE, RAGE, 3-HT and renal transplant (RT) function, carbohydrate and mineral metabolism.

Materials and methods. The study included 58 patients who received kidney transplantation in end-stage renal disease (ESRD). 36 patients received SPK. There were performed routine laboratory, examination of AGE, RAGE, 3-NT, parathyroid hormone (PTH), 25(OH)vitamin D, calcium, phosphorus, FGF23, osteoprotegerin (OPG), and fetuin-A levels.

Results. All patients after SPK reached normoglycemia (HbA_{1c} 5.7 [5.3; 6.1] %; C-peptide 3.24 [2.29; 4.40] ng/ml) with the achievement of significant difference vs patients after KTA. Arterial hypertension (AH) was more frequent in recipients of SPK before transplantation than after ($p=0.008$). AH also persisted in greater number of cases in patients after KTA than after SPK. Patients after SPK had higher AGE ($p=0.0003$) and lower RAGE ($p=0.000003$) levels. OPG in patients after SPK was significantly higher ($p=0.04$). The correlation analysis revealed significant positive correlation between 3-HT and OPG ($p<0.05$; $r=0.30$), RAGE and eGFR ($r=-0.52$), HbA_{1c} ($r=0.48$), duration of AH ($r=0.34$), AGE with HbA_{1c} ($r=0.51$).

Conclusion. The results of the "metabolic memory" markers analysis may indicate their contribution to the persistence of the metabolic consequences of CKD and DM 1 after achievement of normoglycemia and renal function restoration and their possible participation in development of recurrent nephropathy, vascular calcification, and bone disorders.

Keywords: diabetes mellitus, transplantation, advanced glycation end products, oxidative stress

For citation: Larina II, Severina AS, Maganeva IS, Ainetdinova AR, Eremkina AK, GavriloVA AO, Shamhalova MS, Dmitriev IV, Pinchuk AV, Shestakova MV. Advanced glycation end products and oxidative stress as a basis for metabolic abnormalities in patients with type 1 diabetes after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1155–1163. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201100

Введение

Изолированная трансплантация почки (ИТП) или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) являются наиболее эффективными методами выбора восполнения утраченных функций почек для пациентов сахарным диабетом (СД) 1-го типа и терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) [1, 2]. Принимая во внимание ежегодное увеличение числа больных в листе ожидания, дефицит донорских органов и ограниченные возможности пересадки [3], сохранение функции ренального трансплантата (РТ) является ведущим направлением реабилитации пациентов. По мере увеличения срока с момента трансплантации почки действие ряда факторов приводит к формированию прогрессирующего нефросклероза [4]. Помповая инсулинотерапия у больных после ИТП и приобретение инсулинонезависимости после СТПиПЖ расширяют возможности протекции РТ от возвратной нефропатии [5, 6]. При сравнении типов трансплантации было показано преимущество в отношении выживаемости и сохранения функции РТ у пациентов после СТПиПЖ или операции по типу трансплантации поджелудочной железы после трансплантации почки (pancreas after kidney) в сравнении с реципиентами РТ, перенесшими ИТП [7]. Ключевым патофизиологическим механизмом персистенции метаболически негативных процессов после успешно проведенной СТПиПЖ выступает предшествующее длительное воздействие гипергликемии в дебюте СД с образованием AGE. Их формирование и накопление увеличиваются с длительностью СД, влияя на структурную целостность и функцию макромолекул, а взаимодействие AGE с рецептором RAGE активирует механизмы окислительного стресса (ОС) [8]. Известно, что оси AGE-RAGE и ОС являются

одними из ведущих механизмов формирования метаболической памяти, непосредственно приводящей к развитию сосудистых осложнений [9], способствующих прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [10].

Цель исследования – сравнить состояние оси конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) и маркера ОС 3-нитротирозина (3-НТ) у пациентов с СД 1 после СТПиПЖ, достигших нормогликемии, и у больных СД 1, перенесших ИТП. Оценить взаимосвязь уровней AGE, RAGE, 3-НТ с показателями функции РТ, состоянием углеводного обмена и маркерами минерального обмена.

Материалы и методы

Обследование пациентов проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с 1 марта 2017 по 1 декабря 2020 г.

В исследование включили мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет с СД 1 после СТПиПЖ или ИТП, получающих трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Критерии исключения: угрожающие жизни состояния, терминальные состояния, острые инфекции, психические заболевания, беременность, злоупотребление алкоголем, злокачественные новообразования.

Включенных в исследование пациентов прооперировали в период с июня 2009 по октябрь 2020 г. на базе отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», хирургического отделения №1 трансплантации печени и почки ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», отдела трансплантации и заместительной почечной терапии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина ФГБУ «НМИЦ радиологии», отделения пересадки почки ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Дмитриев Илья Викторович – канд. мед. наук, зав. отд. трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского». ORCID: 0000-0002-5731-3310

Пинчук Алексей Валерьевич – д-р мед. наук, зав. научным отд. трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского», зав. ОМО по трансплантологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента». ORCID: 0000-0001-9019-9567

Шестакова Марина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. диабетологии и диетологии, дир. Института диабета, зам. дир., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5057-127X

Ilya V. Dmitriev. ORCID: 0000-0002-5731-3310

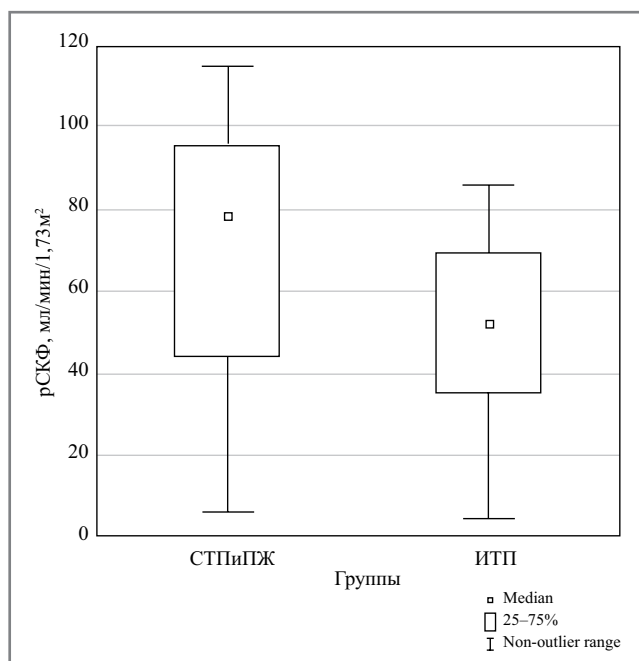
Aleksey V. Pinchuk. ORCID: 0000-0001-9019-9567

Marina V. Shestakova. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (Me [25; 75] %)**Table 1. General characteristics of patients (Me [25; 75] %)**

Параметры	1-я группа СТПИПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value
Мужчины/женщины, абс. (%)	10/26 (28/72)	10/12 (45/55)	0,169**
Возраст, лет	37,0 [34,0; 43,0]	43,5 [34,0; 55,0]	0,045*
Длительность СД 1, годы	22,0 [20,0; 28,0]	31,0 [27,0; 34,0]	0,002*
Длительность ДН, годы	8,5 [6,0; 14,0]	13,5 [11,0; 21,0]	0,033*
Длительность диализа, годы	2,0 [1,0; 4,0]	4,0 [1,0; 7,0]	0,219*
Комы в анамнезе, абс. (%)	17/27 (47)	11/22 (50)	0,362**
Период после трансплантации, мес	47 [22; 94]	55 [12; 93]	0,822*
Диабетическая ретинопатия, абс. (%)	36/36 (100)	20/22 (91)	–
Диабетическая полинейропатия, абс. (%)	36/36 (100)	22/22 (100)	–
Диабетическая нейроостеоартропатия, абс. (%)	7/36 (19)	5/22 (23)	0,765**
Гипертрофия миокарда левого желудочка, абс. (%)	16/28 (57)	12/17 (71)	0,367**
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	0/20 (0)	8/17 (47)	–
Острое нарушение мозгового кровообращения, абс. (%)	3/20 (15)	2/16 (13)	0,788***
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	0/29 (0)	2/17 (12)	–

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,006$; *U-тест, ** χ^2 , *** χ^2 с поправкой Йетса.

**Рис. 1. Значения рСКФ в обследуемых группах пациентов.****Fig. 1. Values of the estimated glomerular filtration rate in the examined groups of patients.**

Способ формирования выборки для пациентов после СТПИПЖ сплошной, для пациентов после ИТП – истинно-случайный.

Дизайн исследования: работа выполнена как одномоментное сравнительное пилотное ретроспективное исследование, проведенное в одном центре.

Методы

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование: сбор анамнеза по основной и сопутствующей па-

Таблица 2. Виды диализной ЗРТ**Table 2. Types of dialysis renal replacement therapy (RRT)**

Параметры, абс. (%)	1-я группа СТПИПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value
Программный амбулаторный перитонеальный диализ	7/34 (21)	4/18 (22)	0,826**
Программный гемодиализ	26/34 (76)	11/18 (61)	0,245*
Программный гемодиализ после перитонеального диализа	1/34 (3)	3/18 (17)	0,222**

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,017$; * χ^2 , ** χ^2 с поправкой Йетса.

тологии, оценка антропометрических данных (масса тела, рост, индекс массы тела), лабораторное обследование.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Биохимическое исследование крови осуществлялось на анализаторе Architect с8000 (Abbott Laboratories, США). Для определения уровня С-пептида, паратгормона использовался иммуноанализ – электрохимический лизис с помощью анализатора Cobas 6000 ROCHE; 25(OH) витамина D – анализатор Liaison XL (DiaSorin, Италия); FGF23, Фетуина А, остеопротегерина – счетчик 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer). Общий анализ мочи проводили на Aution MaxAX-4030 (Япония) и оценку соотношения альбумина/креатинина – на анализаторе Architect 8000 (Abbott, США). Исследования уровня 3-НТ, AGE и RAGE осуществлялись на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer) методом иммуноферментного анализа. Оценка минеральной плотности костной ткани проводилась с применением двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DEXA) на аппарате Lunar iDXAME + 210371 с подсчетом трабекулярного индекса (TBS) кости.

Таблица 3. Результаты лабораторного обследования пациентов**Table 3. Results of laboratory examination of patients**

Параметры	1-я группа СТПиПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value, U-тест
HbA _{1c} , %	5,7 [5,3; 6,1]	7,4 [6,9; 8,6]	<0,001
Глюкогон, пмоль/л	5,23 [4,11; 8,20]	3,41 [1,3; 5,7]	0,002
Креатинин крови, мкмоль/л	82,4 [72,7; 114,8]	127,5 [112,6; 154,2]	0,007
pСКФ EPI, мл/мин на 1,73м ²	78,5 [44,3; 95,5]	52,0 [35,0; 69,0]	0,008
Соотношение альбумина/креатинина, мг/ммоль	1,5 [0,7; 3,9]	1,6 [0,4; 2,4]	1,000
Гемоглобин крови, г/л	118,0 [109,5; 145,5]	124,0 [114,5; 133,0]	0,669
Ферритин, нг/мл	93,2 [53,0; 402,1]	109,0 [73,0; 239,0]	0,842
Насыщение трансферрина железом, %	28,4 [16,5; 33,7]	27,6 [16,5; 43,0]	0,836
Кальций скорректированный на альбумин, ммоль/л	2,3 [2,2; 2,5]	2,3 [2,2; 2,4]	0,408
Фосфор, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,2]	1,2 [0,9; 1,4]	0,229
Паратгормон, пг/мл	80,6 [49,2; 121,7]	75,6 [46,9; 102,9]	0,836
Холестерин, ммоль/л	3,8 [3,2; 5,0]	4,5 [3,8; 5,0]	0,158
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,7]	2,4 [1,8; 2,8]	0,488

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,005$.

Таблица 4. Осложнения ХБП обследуемых пациентов**Table 4. Complications of chronic kidney disease in the examined patients**

Параметры, абс. (%)	1-я группа СТПиПЖ (n=36)	p, критерий Мак-Немара	2-я группа ИТП (n=22)	p, критерий Мак-Немара	p, χ^2
Анемия до трансплантации	25/34 (71)	0,023	9/17 (53)	–	0,142
Анемия до и после трансплантации	7/34 (21)		8/17 (47)		0,051
Гипертония до трансплантации	23/34 (68)	0,008	3/16 (19)	–	0,003*
Гипертония до и после трансплантации	9/34 (26)		13/16 (81)		0,001*
Остеопороз	14/30 (47)		12/17 (71)		0,113
Остеопения	14/30 (47)		4/17 (24)		0,209*
Переломы	7/28 (25)		5/17 (29)		0,746
Дефицит витамина D	25/36 (69)		5/11 (45)		0,086
Недостаточность витамина D	7/36 (19)		2/11 (18)		0,730*

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,006$; * χ^2 с поправкой Йетса.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнен с помощью системы Statistica 13 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена медианами, 1 и 3-м квартилями в формате *Me* [Q1; Q3]. Сравнение 2 групп выполнялось с помощью критерия Манна–Уитни (U-тест), хи-квадрат (χ^2), Мак-Немара. Корреляционный анализ переменных проведен по методу ранговой корреляции Спирмена и Кендалла. Исходный критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» одобрил возможность проведения данного исследования, выписка из протокола заседания №1 от 25.01.2017, №16 от 14.10.2020. Все пациенты дали информированное согласие на обследование.

Результаты

В исследование включили 58 пациентов, поделенных на 2 группы: 1-я – больные после СТПиПЖ ($n=36$) и 2-я –

после ИТП ($n=22$). Общая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

По данным анамнеза ни у одного из больных до проведения операции не достигнуты целевые значения гликемии. В большинстве случаев имела место поздняя диагностика диабетической нефропатии (ДН) с несвоевременной инициацией нефропротективной, антигипертензивной, гиполипидемической терапии. До трансплантации 33/34 (97%) пациентов 1-й группы и 15/18 (83%) 2-й получали заместительную почечную терапию (ЗПТ) диализом (**табл. 2**). Додиализная трансплантация проведена 2 пациентам в каждой группе.

ЗПТ инициировали экстренно через центральный венозный катетер у 21/33 (64%) больных 1-й группы, 6/18 (33%) – 2-й. Успешно проведенная СТПиПЖ позволила достичь инсулинонезависимости всем пациентам (**табл. 3**).

В ходе наблюдения у 28 из 36 больных после СТПиПЖ зафиксировали эпизоды гипогликемий до 1,8–2,6 ммоль/л, ассоциированные с употреблением быстроусвояемых углеводов, а также физической нагрузкой.

При сравнении показателей функции РТ уровень креатинина был ниже, а, соответственно, расчетная скорость

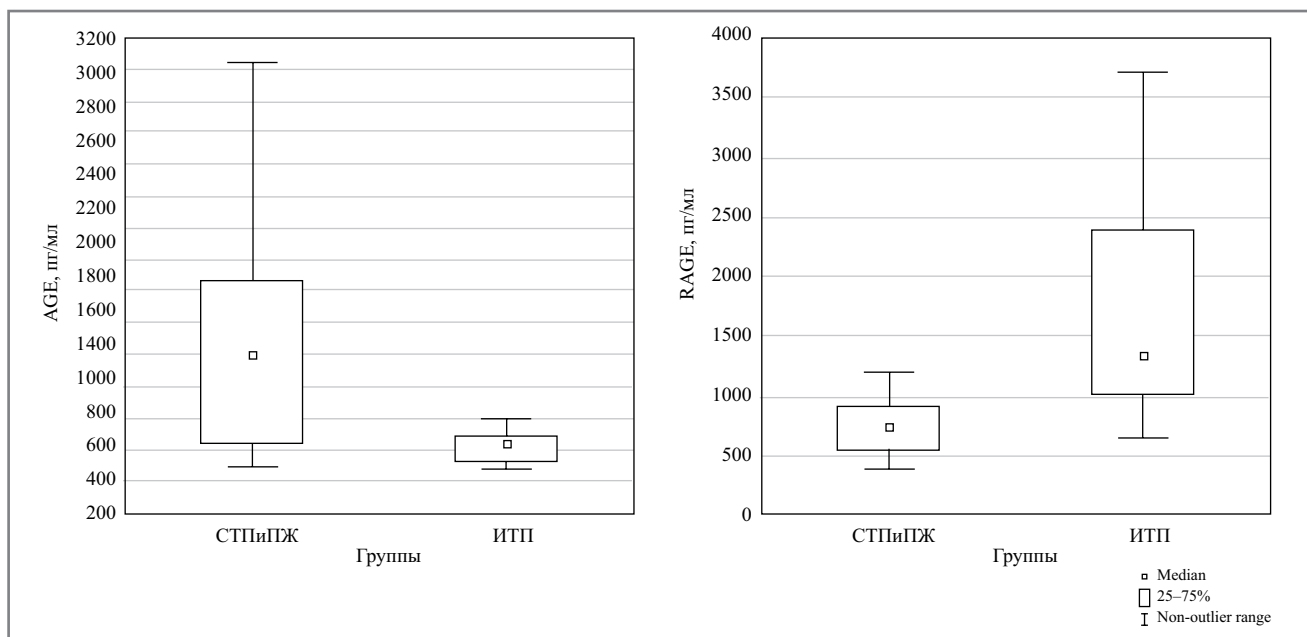


Рис. 2. Уровень конечных продуктов гликирования и рецептора конечных продуктов гликирования.

Fig. 2. Glycation end-products levels and the glycation end-products receptor levels.

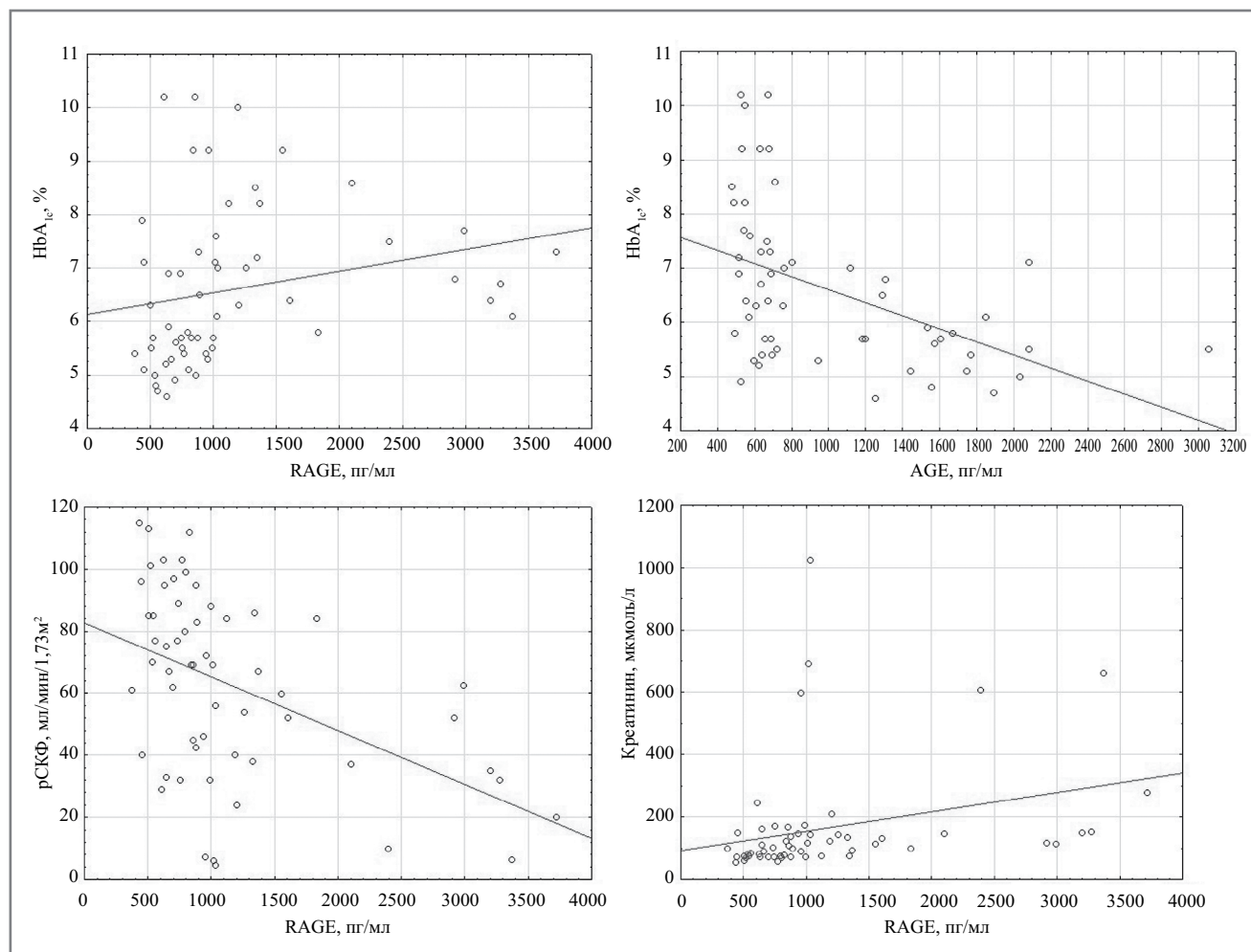


Рис. 3. Корреляционный анализ связи конечных продуктов гликирования и рецептора конечных продуктов гликирования с показателями функции ренального трансплантата и уровнем HbA_{1c}.

Fig. 3. Correlation analysis for the relationship between glycation end-products and the glycation end-products receptor and indicators of renal graft function and HbA_{1c} levels.

Таблица 5. Терапия, получаемая пациентами после трансплантации**Table 5.** Post-transplant therapy receiving by the patients

Параметры, абс. (%)	1-я группа СТПиПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p, χ^2
Противоанемическая терапия	7/34 (21)	8/17 (47)	0,051
Антигипертензивная терапия	9/34 (26)	13/16 (81)	0,001*
Антиостеопоротическая терапия	3/28 (11)	2/12 (17)	0,999*
Активные метаболиты витамина D	6/28 (21)	3/12 (25)	0,869*
Колекальциферол	9/28 (32)	8/12 (67)	0,828*
Гиполипидемическая терапия	6/26 (23)	15/16 (94)	<0,001*
Антиагрегантная терапия	13/26 (50)	15/15 (100)	–

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,008$; * χ^2 с поправкой Йетса.

Таблица 6. Уровни 3-НТ, конечных продуктов гликирования и их рецептора**Table 6.** Levels of 3-nitrotyrosine (3-NT), glycation end-products and their receptor

Параметры	1-я группа СТПиПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value, U-тест
3-НТ, нмоль/л	24,415 [15,410; 55,706]	38,610 [17,680; 87,140]	0,171
AGE, пг/мл	1190,24 [639,970; 1671,48]	632,2 [531,9; 686,9]	<0,001
RAGE, пг/мл	747,8 [551,1; 913,4]	1336,4 [1010,4; 2393,3]	<0,001

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,025$.

клубочковой фильтрации (рСКФ) выше у пациентов, перенесших СТПиПЖ (рис. 1).

Сведения о состоянии осложнений ХБП в обеих группах до и после трансплантации представлены в табл. 4. Терапия, получаемая больными после трансплантации, представлена в табл. 5.

Для изучения влияния маркеров «метаболической памяти» у всех пациентов оценили уровни AGE и RAGE, а также маркера ОС – 3-НТ (табл. 6).

Из табл. 6 видно, что больные статистически значимо не различались по уровню 3-НТ. При сравнении групп по показателям AGE и RAGE выявлена статистически значимая разница в обоих случаях ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно); рис. 2.

При проведении корреляционного анализа параметров оси AGE-RAGE мы определили статистически значимые умеренные корреляционные связи ($p<0,01$); табл. 7, рис. 3.

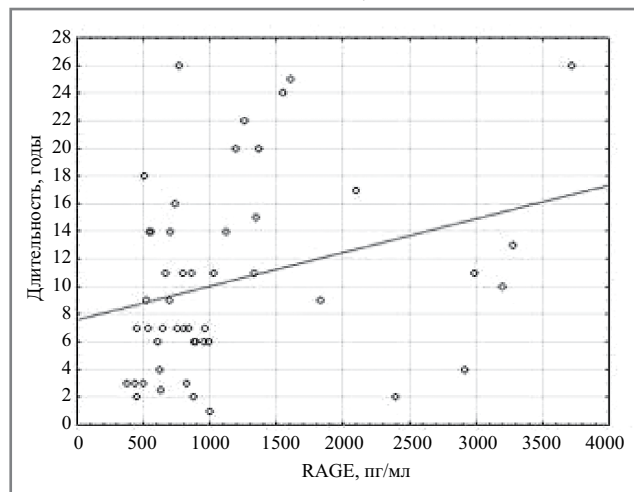
Также выявили статистически значимую положительную корреляционную связь RAGE с длительностью артериальной гипертензии – АГ ($r=0,34$; $p=0,016$); рис. 4.

Поскольку состояние оси AGE-RAGE и ОС ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, мы исследовали маркеры сосудистой кальцификации (FGF23, фетуин А) – статистически значимых различий среди 2 групп не выя-

Таблица 7. Результаты корреляционного анализа конечных продуктов гликирования и рецептора конечных продуктов гликирования**Table 7.** Results of the correlation analysis of glycation end-products and the glycation end-products receptor

Показатель	r	p-value, метод Спирмена
HbA _{1c} , %; AGE, пг/мл (см. рис. 3)	-0,508816	<0,001
HbA _{1c} , %; RAGE, пг/мл (см. рис. 3)	0,475305	<0,001
Креатинин, мкмоль/л; RAGE, пг/мл (см. рис. 3)	0,524332	<0,001
рСКФ, мл/мин на 1,73м ² ; RAGE, пг/мл (см. рис. 3)	-0,518784	<0,001
Длительность гипертонии, годы; RAGE, пг/мл (см. рис. 4)	0,341853	0,016

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,010$.

**Рис. 4.** Корреляция длительности гипертонии и уровня рецептора конечных продуктов гликирования.**Fig. 4.** Correlation between hypertension duration and the glycation end-products receptor levels.

вили (табл. 8). При проведении корреляционного анализа обнаружена статистически значимая ($p<0,05$) положительная умеренная корреляционная связь 3-НТ с остеопротегрином – ОПГ ($r=0,30$; $p=0,04$); рис. 5.

Обсуждение

Ведущими факторами развития дисфункции РТ у пациентов с СД остаются гипергликемия, АГ, дислипидемия и нарушения минерального обмена, приводящие к морфологическим изменениям почки [11]. В отсутствие живого донора ИТП и СТПиПЖ рассматриваются как методы лечения, обеспечивающие лучшие показатели выживаемости пациентов [12]. Несмотря на то, что суммарный 10-летний риск потери трансплантата от возвратной нефропатии не превышает 10% случаев, рецидив ДН встречается примерно у 25% реципиентов при среднем сроке наблюдения 6 лет [13, 14]. Данные регистров и исследований с использованием биопсий аллотрансплантатов почек после

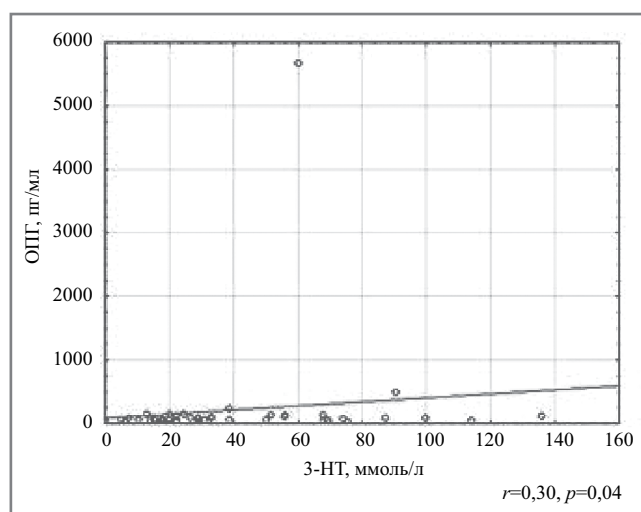


Рис. 5. Корреляция ОПГ и уровня 3-НТ.

Fig. 5. Correlation between osteoprotegerin and 3-NT levels.

ИТП и СТПиПЖ свидетельствуют о морфологическом преимуществе долгосрочной стойкой нормогликемии для ультраструктуры, функции и выживаемости РТ, достигающей 98, 82 и 67% на сроке 1, 5 и 10 лет [7, 15]. Обращает на себя внимание некоторое отсроченное развитие благоприятных эффектов нормогликемии после СТПиПЖ, что, вероятно, может быть связано с феноменом «метаболической памяти» [5]. Пациенты с СД 1, перенесшие успешную СТПиПЖ, представляют собой модель ремиссии СД, поскольку в результате трансплантации все они достигли эугликемии без сахароснижающей терапии. В качестве отражения возможного благоприятного воздействия эугликемии на функцию РТ может служить статистически значимо более низкий уровень креатинина, а соответственно, более высокая рСКФ у пациентов, перенесших СТПиПЖ [16]. Это подтверждается данными литературы: при проведении гистологических исследований биопсийного материала почечных трансплантатов у больных после ИТП отмечались увеличение толщины базальной мембраны и изменения структуры гепарансульфата [17]. Одним из ключевых механизмов метаболического повреждения эндотелия и РТ рассматривается неферментативное гликирование белковых структур [8]. AGE приводит к фундаментальным изменениям белков, вызывает их повреждения и деградацию, мутации ДНК, непосредственно участвует в прогрессировании поражения почек и является фактором риска сосудистых заболеваний и смертности [18]. Уровень AGE значительно выше у пациентов со сниженной рСКФ даже при отсутствии гипергликемии [19]. Таким образом, можно ожидать, что у пациентов с СД 1 после успешной СТПиПЖ титр AGE уменьшится как за счет снижения образования, так и увеличения их выведения почками. В нашем исследовании при сравнении групп ИТП и СТПиПЖ выявлена статистически значимая разница в уровне AGE, а также статистически значимая корреляция с рСКФ. Сходным образом у пациентов с ТПН обнаруживали обратную связь AGE с рСКФ вне зависимости от наличия СД [10]. В то же время продемонстрировано накопление AGE в эндотелиальной ткани в большей степени у больных СД и ТПН в отличие от пациентов без СД [20]. В целом результаты оценки уровня AGE очень трудно интерпретировать, поскольку не существует стандартизованных методов их определения. Уровень AGE в плазме отражает AGE, связанные с бел-

Таблица 8. Маркеры сосудистой кальцификации

Table 8. Markers of vascular calcification

Параметры	1-я группа СТПиПЖ (n=36)	2-я группа ИТП (n=22)	p-value, U-тест
FGF23, пмоль/л	0,7 [0,4; 2,1]	4,8 [0,7; 4,0]	0,229
ОПГ, пг/мл	61,5 [48,8; 98,7]	141,1 [59,1; 136,1]	0,05
Фетуин А, нг/мл	325 240,0 [272 590,0; 382 030,0]	294 507,3 [240 010,0; 350 830,0]	0,2

Примечание: поправка Бонферрони $p_0=0,017$.

ками с более высокой скоростью обновления (циркулирующие белки). Тканевой уровень AGE в большей степени отражает AGE, связанные с медленно обновляющимися белками, такими как коллаген, что, вероятно, объясняет феномен «метаболической памяти», а именно отсутствие быстрых изменений в отношении диабетических осложнений после достижения нормогликемии и нормализации почечной функции [21]. Обнаружено, что природа RAGE не ограничивается ассоциацией с AGE. Его взаимодействие с HMGB1 и S100 группой белков приводит к активации фермента NADPH-оксидазы 2 (NOX2), продукции активных форм кислорода и транскрипции NF- κ B, STAT3, HIF-1 α , AP-1 и CREB, индуцирующих ОС [22]. Все это обуславливает хроническое повреждение тканей и подавление репаративных процессов. Причем накопление лигандов RAGE ассоциировано не только с СД, но и с системным воспалением, атеросклерозом, процессами старения [23].

В ходе нашего исследования при сравнении групп по показателю RAGE выявлена статистически значимая разница. Статистически значимые корреляции RAGE с креатинином и рСКФ согласуются с результатами других наблюдений. В то же время в этих исследованиях во внимание принимался только общий пул рецептора [24]. Кроме того, предполагают, что RAGE может служить не только биомаркером повреждения почек, но и маркером риска смертности [25]. В нашем исследовании получена положительная статистически значимая корреляционная связь RAGE с длительностью предшествующей АГ. Статус гипертензии значимо различался в группе СТПиПЖ до и после операции. В связи с этим корреляции RAGE с показателями фильтрационной функции РТ и с длительностью АГ могут указывать на взаимодействие компонентов метаболической памяти и их возможное влияние на систему ренин-ангиотензин-альдостероновую систему после пересадки, что требует дальнейшего изучения. Разнонаправленные ассоциации AGE-RAGE с уровнем HbA_{1c} могут отражать активацию и повышение титра RAGE, обладающих проективным потенциалом при ухудшении гликемического контроля. Повышение уровня 3-НТ ассоциировано с развитием атеросклероза [26, 27], притом что в эксперименте стабилизация гликемии в течение 6 мес не приводит к значительному снижению маркеров ОС у крыс [28].

Во многих работах показано, что сформировавшиеся минеральные и костные нарушения при ХБП, в том числе кальцификация, часто сохраняются и даже прогрессируют после трансплантации как почки, так и СТПиПЖ [29]. ОПГ является связующим звеном между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которые лежат в основе минеральных нарушений при ХБП. В костной ткани соединение RANKL

с RANK запускает внутриклеточный каскад, необходимый для развития и активации остеокластов, что способствует костной резорбции. ОПГ препятствует взаимодействию лиганда с рецептором. В эксперименте продемонстрировано, что у ОПГ-дефицитных мышей развивается кальцификация артерий в сочетании с остеопорозом и множественными переломами. С другой стороны, экспрессия ОПГ определяется в кальцифицированных сосудах. Накопление 3-НТ как компонента системы ОС и его ассоциация с уровнем ОПГ, выявленная в нашем исследовании, позволяют предположить их участие в процессах внескелетной кальцификации [30].

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования в настоящее время является одномоментное получение образцов сыворотки у пациентов с различной длительностью посттрансплантационного периода, что затрудняет интерпретацию полученных результатов, учитывая отсутствие их стандартизации.

Направления дальнейших исследований

Наиболее интересной будет являться динамическая оценка показателей ОС и AGE-RAGE у больных после СТПИПЖ. В настоящее время в рамках научно-исследовательской работы продолжается наблюдение за включенными пациентами данной когорты с этой целью.

Заключение

ИТП и СТПИПЖ являются хирургическими методами лечения больных СД 1 и ТПН, а в случае СТПИПЖ – достижения стойкой нормогликемии. Однако стойкая компенса-

ция углеводного обмена и нормализация почечной функции не могут считаться гарантией стабилизации состояния пациентов. Значительная коморбидность больных доказывает необходимость тщательного контроля многочисленных классических факторов (артериальное давление, липидный спектр, анемия, длительность диализного периода и др.) с целью сохранения функции обоих трансплантатов. Накопление клинического опыта определяет необходимость изучения протеомных, иммунологических, эпигенетических аспектов патогенеза диабетических осложнений и осложнений ХБП, поскольку изолированная компенсация гипергликемии и уремии не в состоянии обеспечить стойкую стабилизацию. Результаты анализа маркеров «метаболической памяти» могут указывать не только на их непосредственный вклад в персистенцию метаболических последствий СД и ДН, но и возможное участие в развитии возвратной нефропатии. Выявленные тенденции требуют дальнейшего наблюдения за пациентами, включенными в исследование в периоперационном периоде с динамической оценкой показателей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Минздрава России (AAAA-A20-120011790181-1).

Financing. The study was conducted with government support (AAAA-A20-120011790181-1).

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ДН – диабетическая нефропатия
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИТП – изолированная трансплантация почки
ОПГ – остеопрогерин
ОС – окислительный стресс
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

РТ – ренальный трансплантат
СД – сахарный диабет
СТПИПЖ – сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы
ТПН – терминальная стадия почечной недостаточности
ХБП – хроническая болезнь почек
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
3-НТ – 3-нитротирозин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ortiz F, Harjutsalo V, Helanterä I, et al. Long-term mortality after kidney transplantation in a nationwide cohort of patients with type 1 diabetes in Finland. *Diabetes Care*. 2019;42:55-61. DOI:10.2337/dc18-1029
- Bahar SG, Devulapally P. Pancreas Transplantation. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(2):8-34 [Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2020;22(2):8-34 (in Russian)]. DOI:10.15825/1995-1191-2020-2-8-34
- Столяревич Е.С., Томиллина Н.А. Поздняя дисфункция трансплантационной почки: морфологическая структура, критерии диагностики. *Трансплантология*. 2009;1:19-31 [Stolyarevich ES, Tomilina NA. Late grafted kidney dysfunction: morphological structure, criteria for diagnosis. *Transplantologiya*. 2009;1:19-31 (in Russian)]. DOI:10.23873/2074-0506-2009-0-1-19-31
- Глазунова А.М., Арутюнова М.С., Тарасов Е.В., и др. Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(2):69-78 [Glazunova AM, Arutyunova MS, Tarasov EV, et al. Late Diabetic Complications in Patients with Type 1 Diabetes who Received Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Sakharnyi diabet*. 2015;18(2):69-78 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2015269-78
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339(2):69-75. DOI:10.1056/NEJM199807093390202
- Browne S, Gill J, Dong J, et al. The impact of pancreas transplantation on kidney allograft survival. *Am J Transplant*. 2011;11(9):1951-8. DOI:10.1111/j.1600-6143.2011.03627.x
- Yamagishi S, Nakamura N, Suematsu M, et al. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med*. 2015;21 Suppl. 1(Suppl. 1):S32-40. DOI:10.2119/molmed.2015.00067
- Spadella CT, Machado JL, Lerco MM, et al. Pancreas transplantation prevents cellular oxidative stress in kidneys of alloxan-induced diabetic rats. *Transplant Proc*. 2008;40(2):524-8. DOI:10.1016/j.transproceed.2008.01.050
- Dozio E, Vettoretti S, Caldironi L, et al. Advanced Glycation End Products (AGE) and Soluble Forms of AGE Receptor: Emerging Role as Mortality Risk Factors in CKD. *Biomedicine*. 2020;8(12):638. DOI:10.3390/biomedicine8120638
- Ветчинникова О.Н. Трансплантация почки и костная болезнь: факторы риска развития, диагностика. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017;19(1):111-21 [Vetchinnikova ON. Kidney transplantation and bone disease: risk

- factors of development and diagnostics. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2017;19(1):111-21 (in Russian)]. DOI:10.15825/1995-1191-2017-1-111-121
12. Jenssen TG, Lindahl JPH, Reinholdt F, et al. Simultaneous kidney and pancreas transplantation, compared to hyperglycaemia, improves long-term (>8 yrs) outcome in the transplanted kidney. *Diabetologia Clinical and Experimental. Diabetologia*. 2011;54:2417-20.
 13. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, et al. 2202 kidney transplant recipients with 10 years of graft function: what happens next? *Am J Transplant*. 2008;8(11):2410-9. DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02414.x
 14. Bhalla V, Nast CC, Stollenwerk N, et al. Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. *Transplantation*. 2003;75(1):66-71. DOI:10.1097/00007890-200301150-00012
 15. Shin S, Jung CH, Choi JY, et al. Long-term effects of pancreas transplant alone on nephropathy in type 1 diabetic patients with optimal renal function. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191421. DOI:10.1371/journal.pone.0191421
 16. Lindahl JP, Reinholdt FP, Eide IA, et al. In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone. *Diabetologia*. 2014;57(11):2357-65. DOI:10.1007/s00125-014-3353-2
 17. Reine TM, Kolseth IB, Meen AJ, et al. Effects of restoring normoglycemia in type 1 diabetes on inflammatory profile and renal extracellular matrix structure after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(1):46-53. DOI:10.1016/j.diabres.2014.10.006
 18. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:803-13. DOI:10.1016/j.kint.2017.11.034
 19. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, et al. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism*. 2000;49:1030-5. DOI:10.1053/meta.2000.7738
 20. Nazratun N, Mahmood AA, Kuppusamy UR, et al. Diabetes mellitus exacerbates advanced glycation end product accumulation in the veins of end-stage renal failure patients. *Vasc Med*. 2006;11:245-50. DOI:10.1177/1358863x06072202
 21. Martins LS, Oliveira JC, Vizcaino JR, et al. Advanced Glycation End Products Evolution after Pancreas-Kidney Transplantation: Plasmatic and Cutaneous Assessments. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2189582. DOI:10.1155/2016/2189582
 22. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med (Berl)*. 2009;87(3):235-47. DOI:10.1007/s00109-009-0439-2
 23. Heier M, Margeirsdottir HD, Gaarder M, et al. Soluble RAGE and atherosclerosis in youth with type 1 diabetes: A 5-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:126. DOI:10.1186/s12933-015-0292-2
 24. Thomas MC, Woodward M, Neal B, et al; ADVANCE Collaborative Group. Relationship between levels of advanced glycation end products and their soluble receptor and adverse outcomes in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:1891-7. DOI:10.2337/dc15-0925
 25. Koyama H, Nishizawa Y. AGEs/RAGE in CKD: irreversible metabolic memory road toward CVD? *Eur J Clin Invest*. 2010;40(7):623-35. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02298.x
 26. Whaley-Connell A, Sowers JR. Oxidative stress in the cardiorenal metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(4):360-5. DOI:10.1007/s11906-012-0279-2
 27. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):410-5. DOI:10.1210/jc.2008-1824
 28. Kowluru RA, Abbas SN, Odenbach S. Reversal of hyperglycemia and diabetic nephropathy: effect of reinstatement of good metabolic control on oxidative stress in the kidney of diabetic rats. *J Diabetes Complications*. 2004;18(5):282-8. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2004.03.002
 29. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез. *Нефрология*. 2017;21(4):30-9 [Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 1. Classification and pathogenesis. *Nefrologiya*. 2017;21(4):30-9 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39
 30. Vangala C, Pan J, Cotton RT, Ramanathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:211. DOI:10.3389/fmed.2018.00211

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.06.2021



OMNIDOCTOR.RU