



БИО-ИСКУССТВЕННАЯ ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

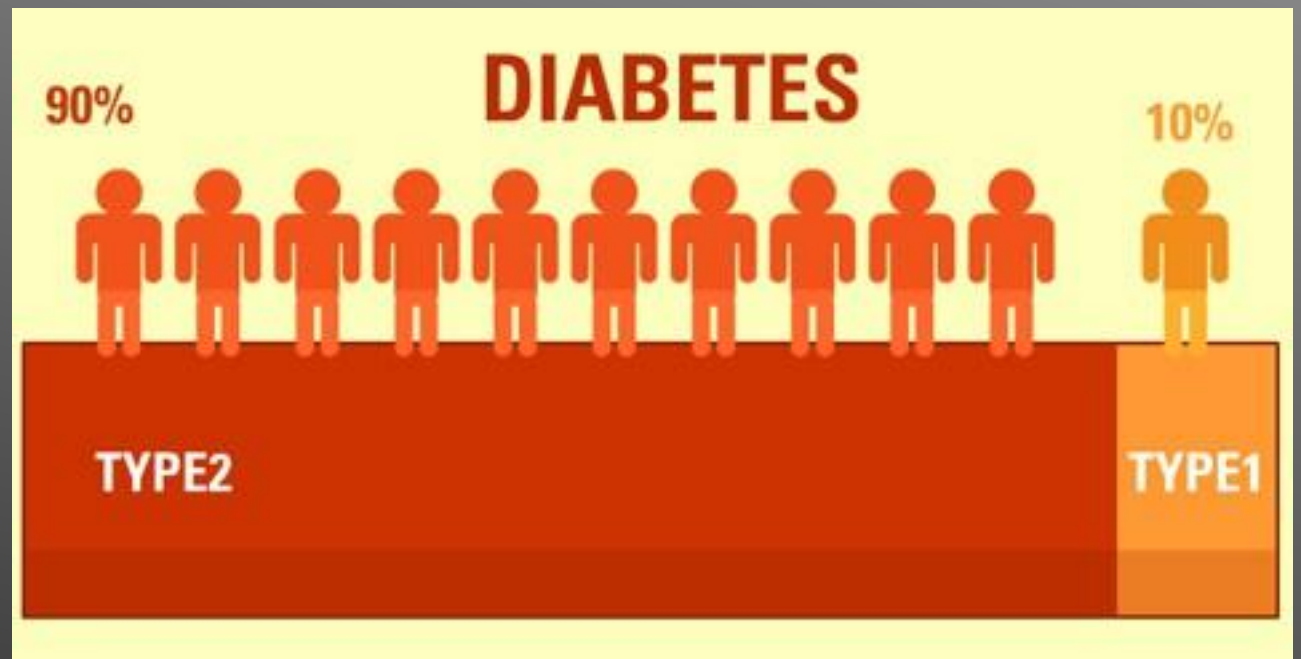
Носов К.А., Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, 5 курс

Москва, 2017

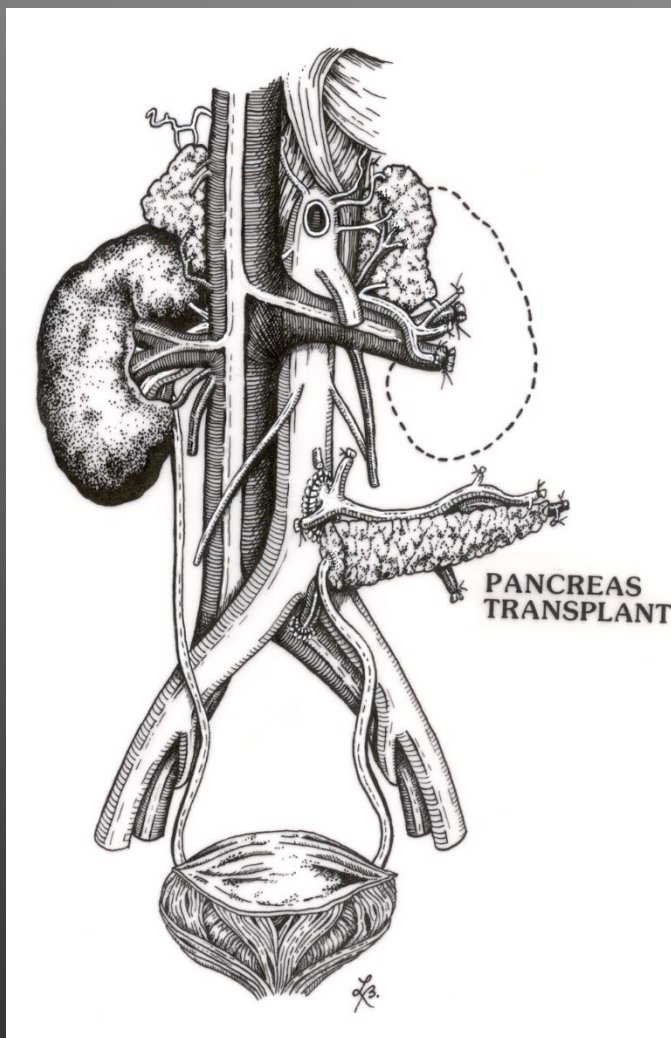
Диабет

На 2014 г в России зарегистрировано:

- 3 964 889 больных диабетом
- 339 360 больных СД I типа



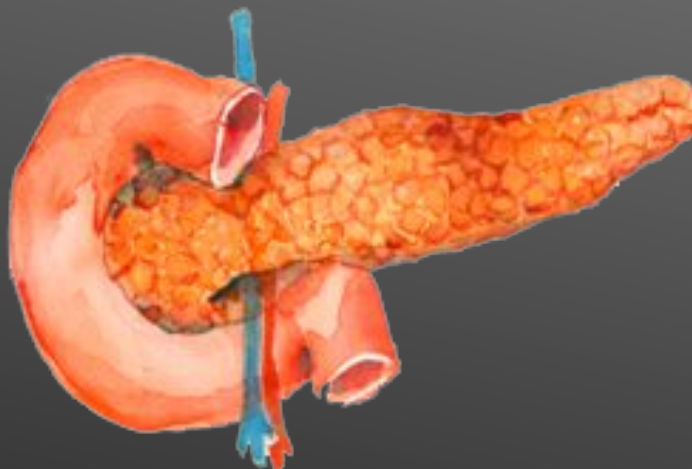
Трансплантация поджелудочной железы



- 19 (0,13) – в России
- 897 (0,99) – в Европе
- 2329 (0,32) – в мире

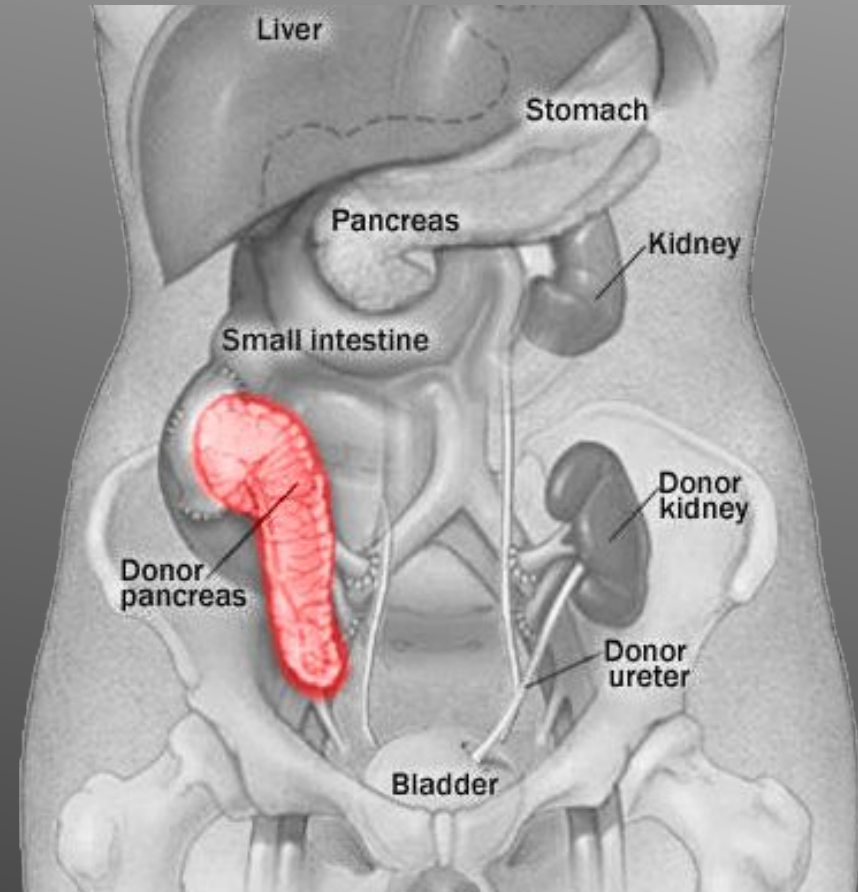
Показания к ТПЖ

- Декомпенсация СД I типа с некорректируемой гипергликемией и частыми кетоацидотическими состояниями
- СД I типа с периферической нейропатией в сочетании с ишемическими нарушениями (диабетическая стопа без инфекционных осложнений, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей)
- СД I типа, осложнённый диабетическим гломерулосклерозом
- СД I типа, осложнённый предпролиферативной ретинопатией
- СД I типа с сочетанием осложнений



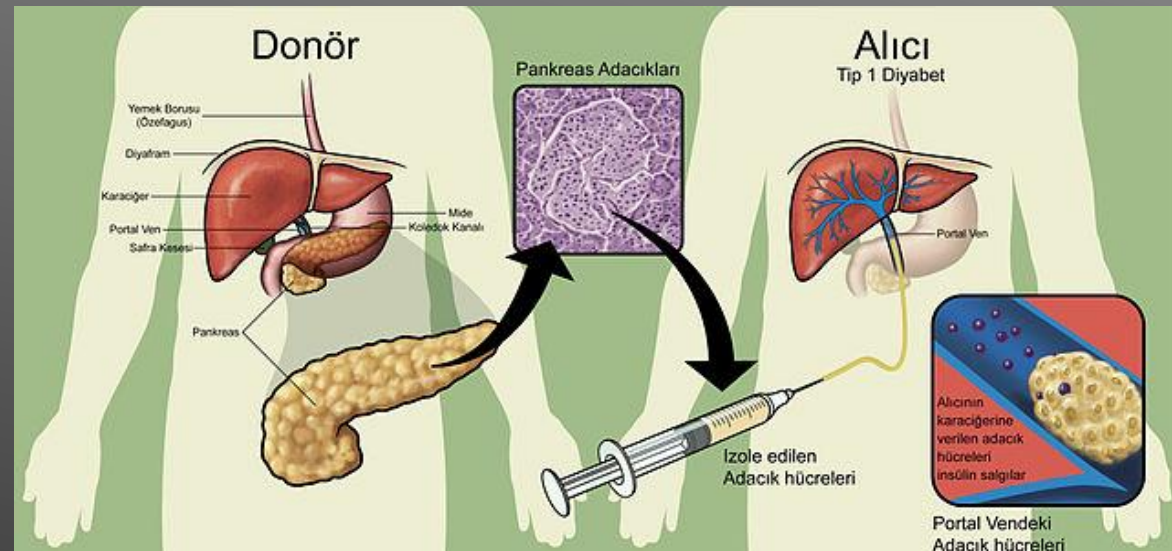
Минусы ТПЖ

- Нехватка доноров
- Отторжение трансплантата
- Хроническая иммуносупрессивная терапия
- Риск послеоперационных осложнений



Трансплантация трупных островков Лангерганса

- Экспериментальный клинический протокол – 2000 год, Эдмонтон
- К 2013 году - 864 таких реципиентов



Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000;343:230–238. [PubMed]

Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) eighth annual report 2013. [Accessed 2015 Aug 1] Available from: <http://www.citrregistry.org>.

Недостатки и решения

Недостатки: неэффективное использование органов (требуется примерно 2,5 донора на каждого реципиента) и обязательное использование пожизненной иммуносупрессивной терапии

Решение:

- Использование бета-клеток от взрослой свиньи
- Получение бета-клеток из возобновляемых источников (например, стволовых клеток)
- Разработка эффективных протоколов для выделения донорной
- Разработка эффективных технологий инкапсуляции для обеспечения процедур, свободных от иммуносупрессии

Инкапсуляция клеток

Барьер между имплантированным трансплантатом и враждебной иммунной системой с использованием мембраны с избирательной проницаемостью

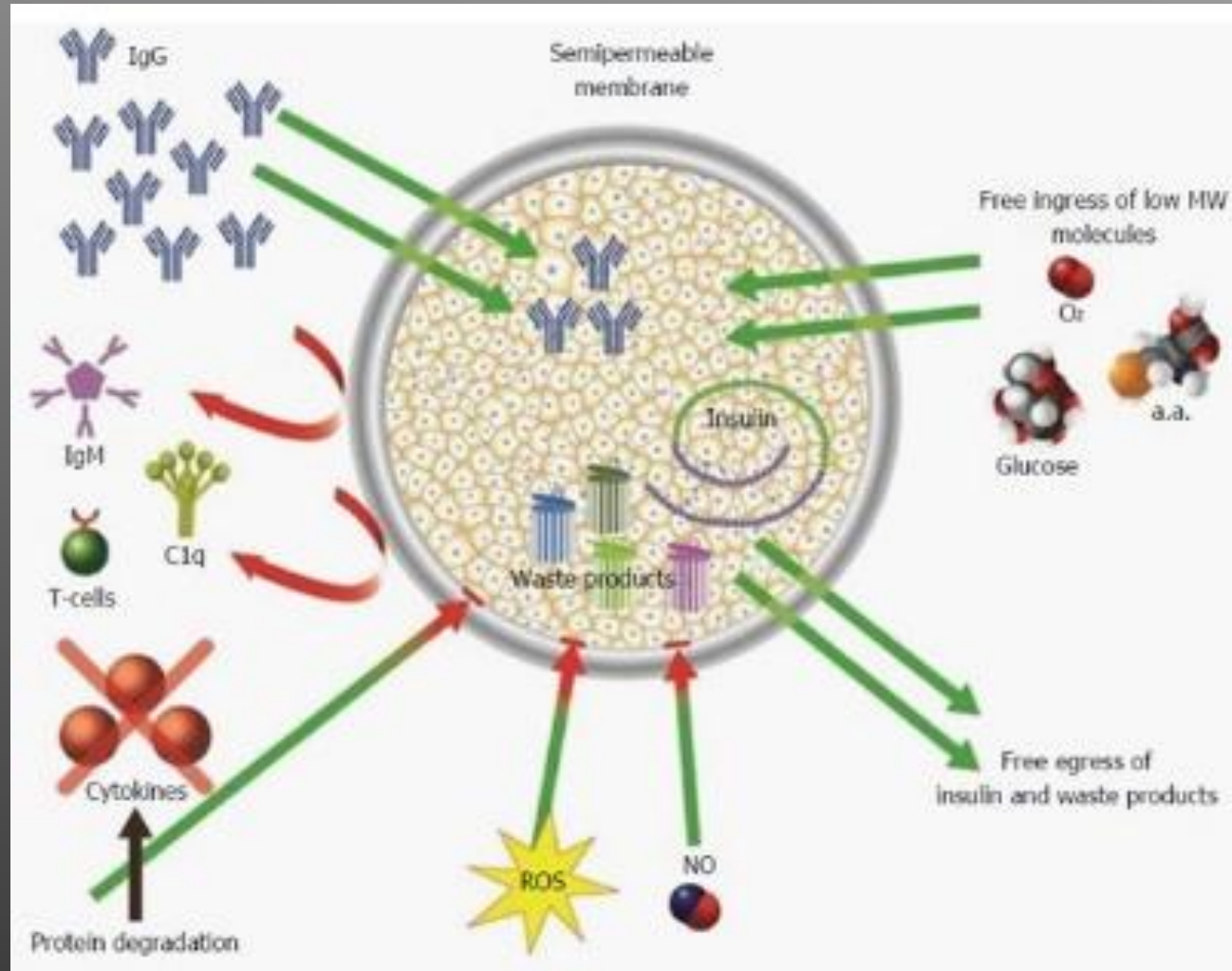
Требования:

- мембрана должна обеспечивать свободное проникновение и выход низкомолекулярных питательных веществ, таких как глюкоза, аминокислоты и инсулин
- мембрана должна создавать непроходимый барьер для иммунных эффекторов хозяина, чтобы эффективно предотвратить отторжение трансплантата

Uriel Barkai, Avi Rotem, and Paul de Vos World J Transplant. 2016 Mar 24; 6(1): 69–90 «Survival of encapsulated islets: More than a membrane story» [PubMed]

Barkai U, Weir GC, Colton CK, Ludwig B, Bornstein SR, Brendel MD, Neufeld T, Bremer C, Leon A, Evron Y, et al. Enhanced oxygen supply improves islet viability in a new bioartificial pancreas. Cell Transplant. 2013;22:1463–1476. [PubMed]

Полупроницаемая мембрана



Защита бета-клеток

- Т-клеточный иммунитет – мембрана физически разделяет донорские клетки от клеток реципиента
- АТ-опосредованный иммунитет – поры мембраны диаметром меньше 12 нм (т.е. не пропускает IgM, C1q), но больше 4 нм (чтобы не нарушалось питание)
- Действие цитокинов – мембрана ослабляет свободную диффузию цитокинов, подвергая их воздействию протеаз
- Действие ROS и NO – большое расстояние диффузии способствует их термодинамическому разложению

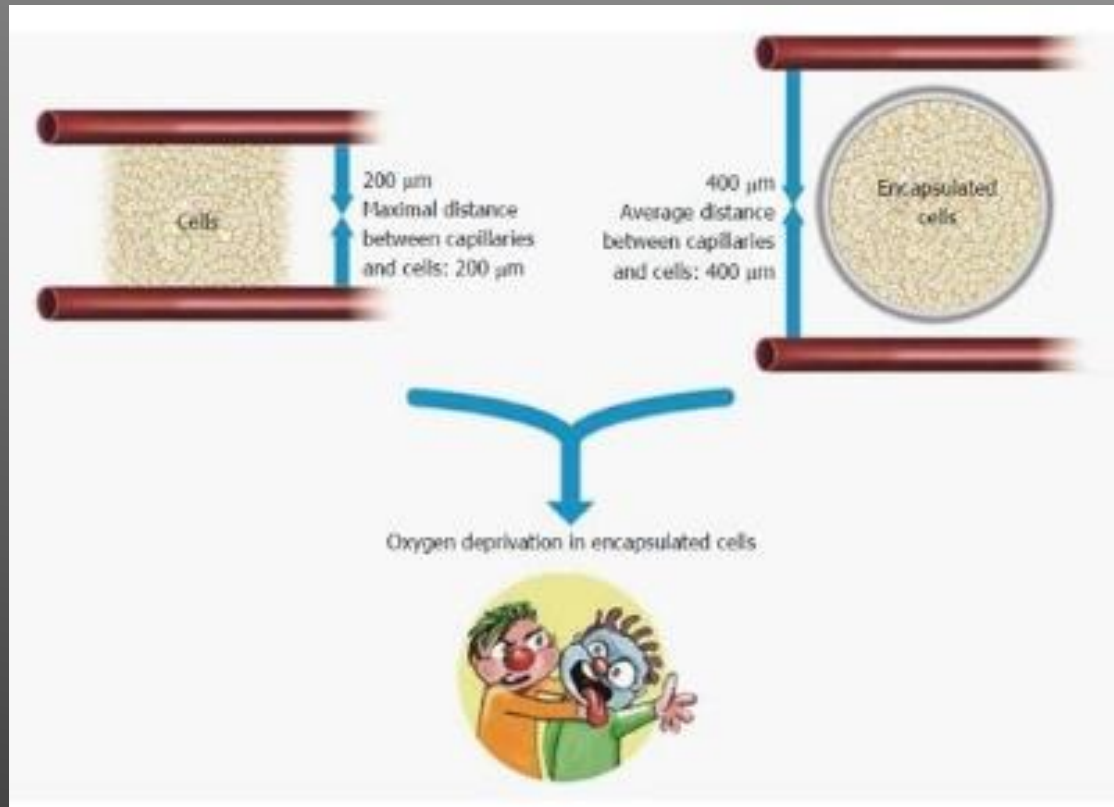
Uriel Barkai, Avi Rotem, and Paul de Vos World J Transplant. 2016 Mar 24; 6(1): 69–90 «Survival of encapsulated islets: More than a membrane story» [PubMed]

Barkai U, Weir GC, Colton CK, Ludwig B, Bornstein SR, Brendel MD, Neufeld T, Bremer C, Leon A, Evron Y, et al. Enhanced oxygen supply improves islet viability in a new bioartificial pancreas. Cell Transplant. 2013;22:1463–1476. [PubMed]

Материалы

- Альгинат
- Агароза
- Целлюлоза
- Целлюлоза и полидиаллилдиметиламмония хлорид («Cell-in-a-Box[®]»)
- Синтетическая мембрана, разработанная для диализа (AN69)
- Политетрафторэтилен (ПТФЭ) и пр.

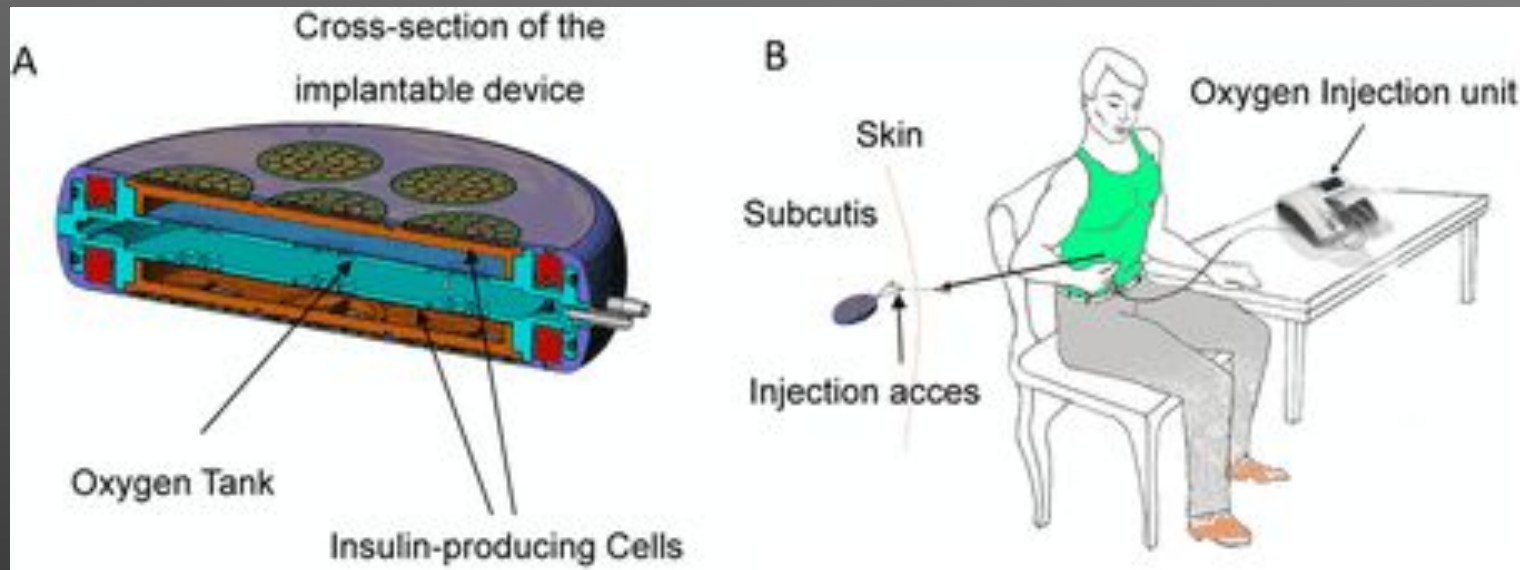
Нехватка кислорода



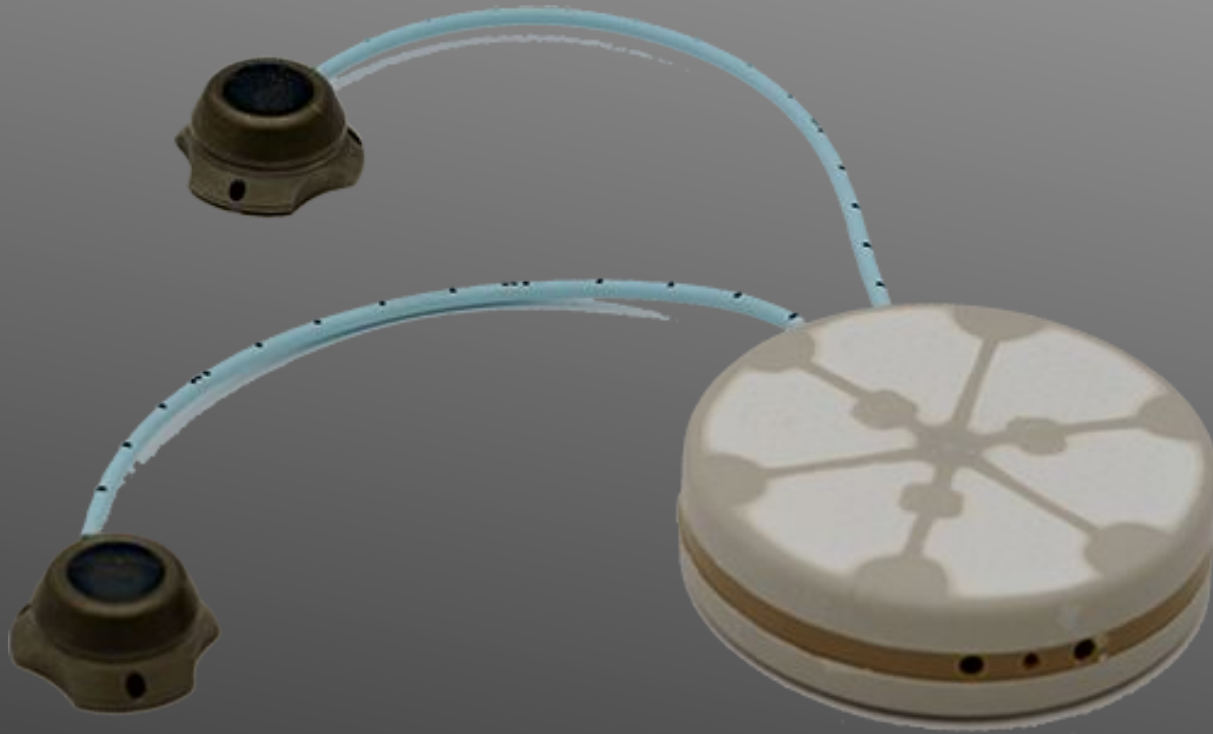
Поскольку процесс реваскуляризации не разрешен, расстояние от островковых клеток до ближайшего капилляра существенно увеличивается

Доставка кислорода

- Создания кислорода *in situ* (разложения твердой перекиси кальция, электрохимический генератор или локальный фотосинтез)
- Использование резервуаров



β -Air device



Uriel Barkai, Avi Rotem, and Paul de Vos World J Transplant. 2016 Mar 24; 6(1): 69–90 «Survival of encapsulated islets: More than a membrane story» [PubMed]

Хирургическая тактика

- Операция под общим наркозом.
- Препертуниальный карман: срединный разрез 10 см
Дополнительный малый разрез брюшной стенки для имплантации портов кислорода
- Камера и система портов были подключены через шунтированные полиуретановые трубки.
- Пациент получил антибиотикопрофилактику
- Иммуносупрессивных или противовоспалительных средств не вводили

ИМПЛАНТАЦИЯ



Ludwig B, Reichel A, Steffen A, Zimmerman B, Schally AV, Block NL, Colton CK, Ludwig S, Kersting S, Bonifacio E, et al. Transplantation of human islets without immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:19054–19058. [PMC free article] [PubMed]

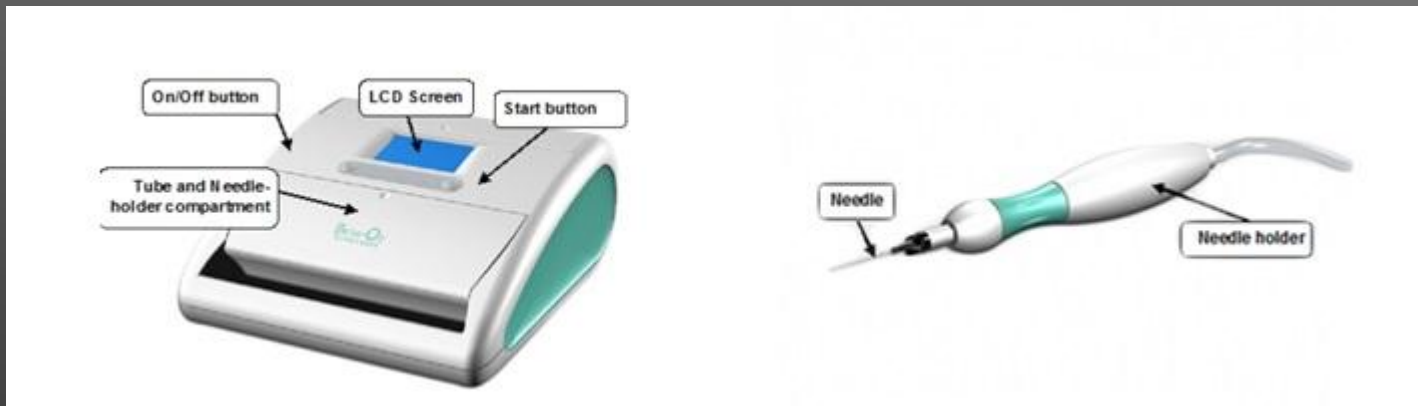
Uriel Barkai, Avi Rotem, and Paul de Vos *World J Transplant*. 2016 Mar 24; 6(1): 69–90 «Survival of encapsulated islets: More than a membrane story» [PubMed]

Послеоперационный период

- Оперативное вмешательство прошло без осложнений
- Системное лечение боли требовалось только в течение первых 2 дней после имплантации
- Местный отек вокруг устройства развился на 3-й день и разрешался только после 2 недель.
- В повседневной жизни не наблюдалось никакого эффекта постороннего материала, и на мобильность не влияло

Обеспечение кислородом

- Для обеспечения достаточного количества кислорода газовый резервуар ежедневно пополняется прокалыванием соседнего кислородного порта
- Для контролируемого газообмена используется автоматизированное настольное инъекционное устройство
- Процедура проводится пациентом дома
- Два имплантированных порта менялись через день пациентом



Спасибо за внимание!