



# БИО-ИСКУССТВЕННАЯ ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

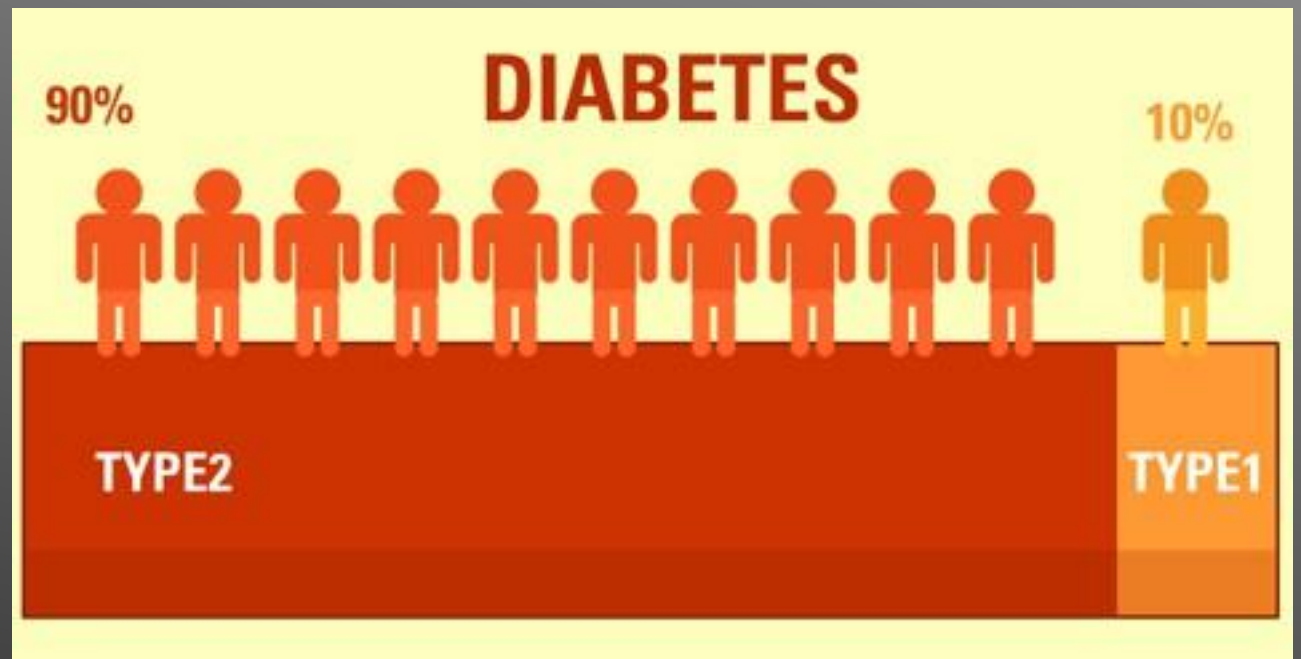
Носов К.А., Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, 5 курс

Москва, 2017

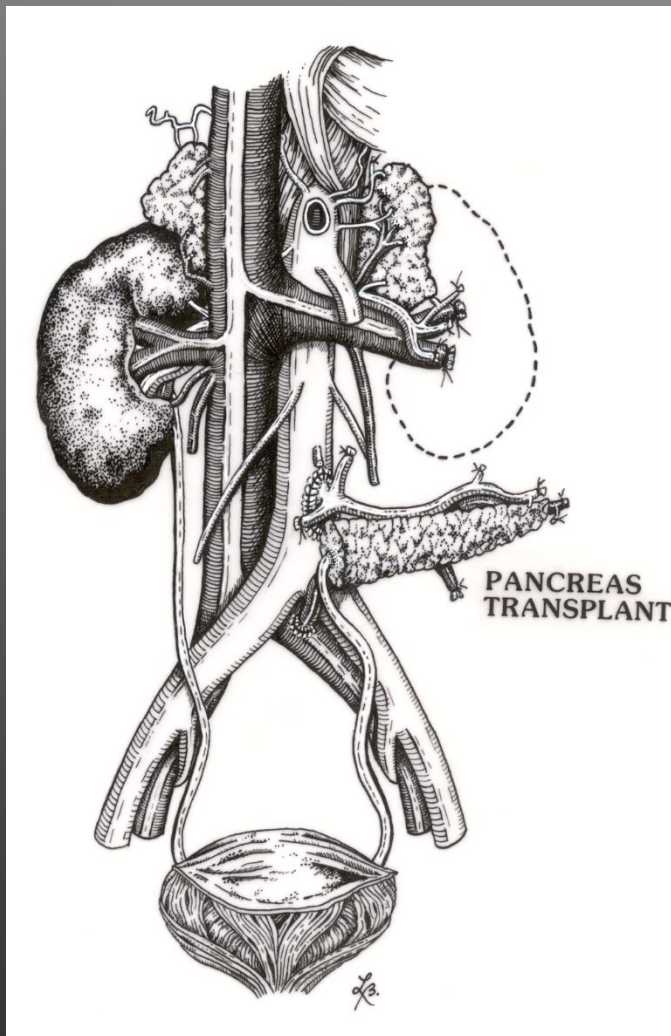
# Диабет

На 2014 г в России зарегистрировано:

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



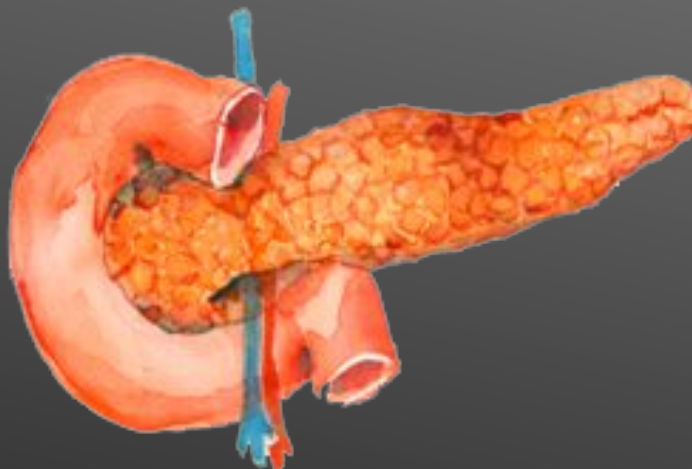
# Трансплантация поджелудочной железы



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

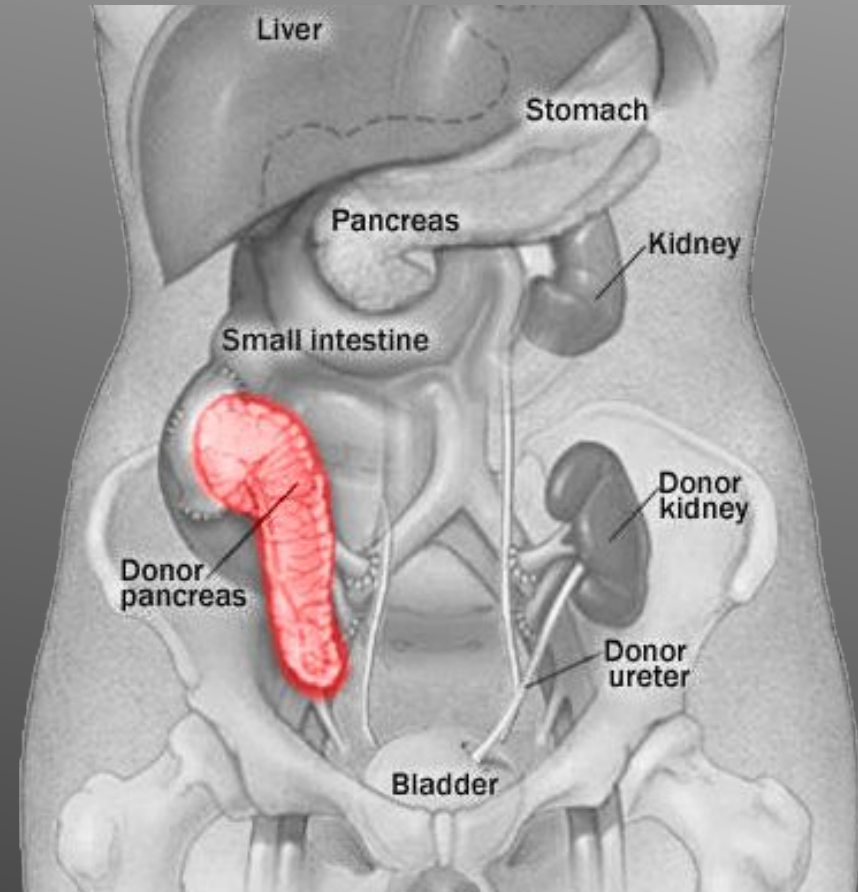
# Показания к ТПЖ

- 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



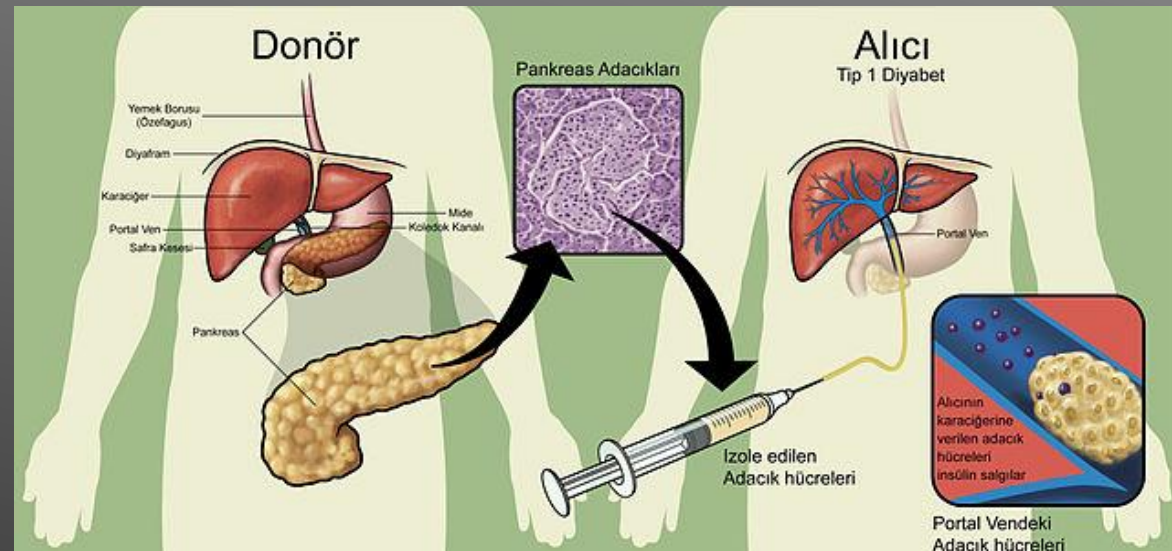
# Минусы ТПЖ

- 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.citregistry.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:

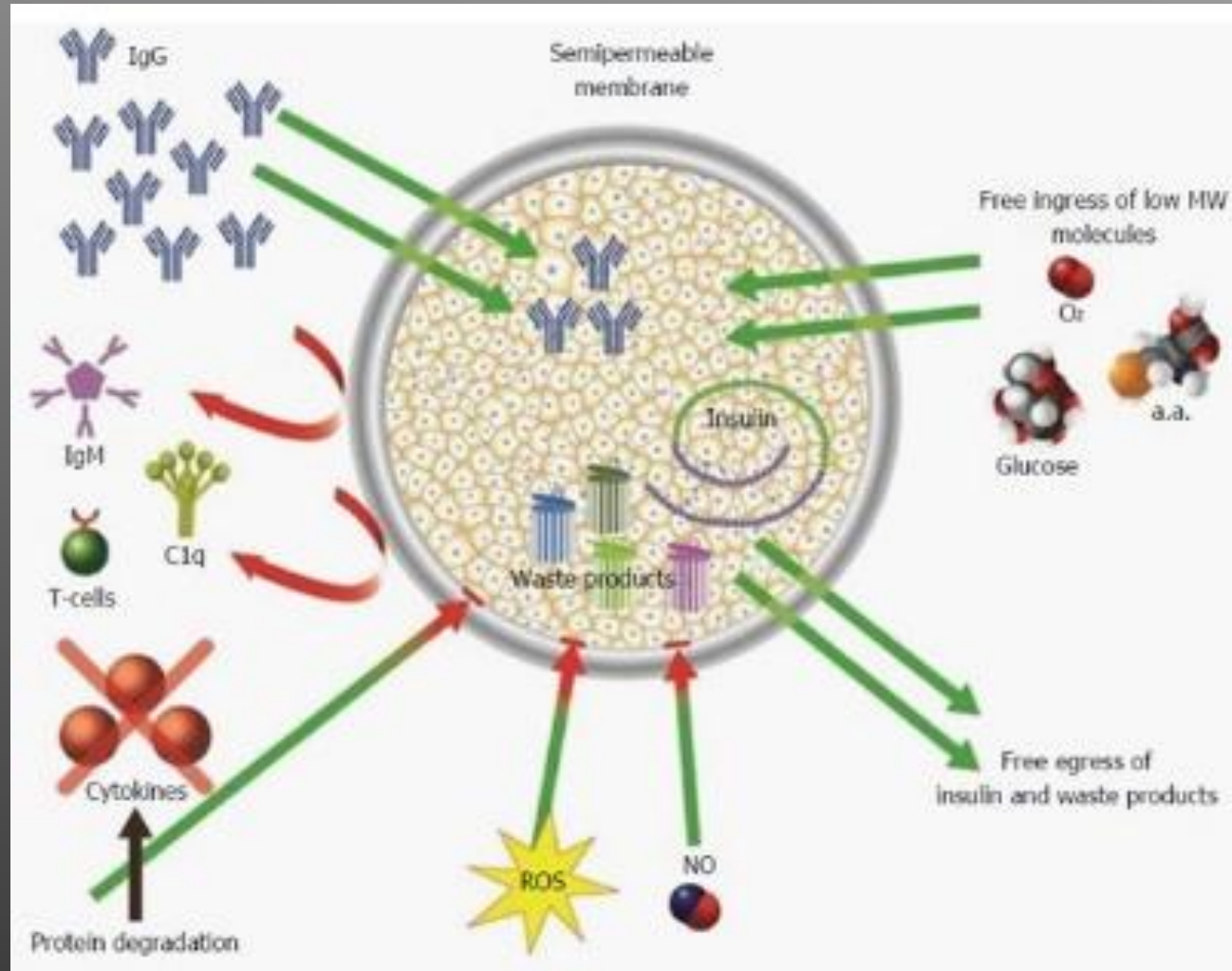
- мембрана должна обеспечивать свободное проникновение и выход низкомолекулярных питательных веществ, таких как глюкоза, аминокислоты и инсулин
- мембрана должна создавать непроходимый барьер для иммунных эффекторов хозяина, чтобы эффективно предотвратить отторжение трансплантата

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

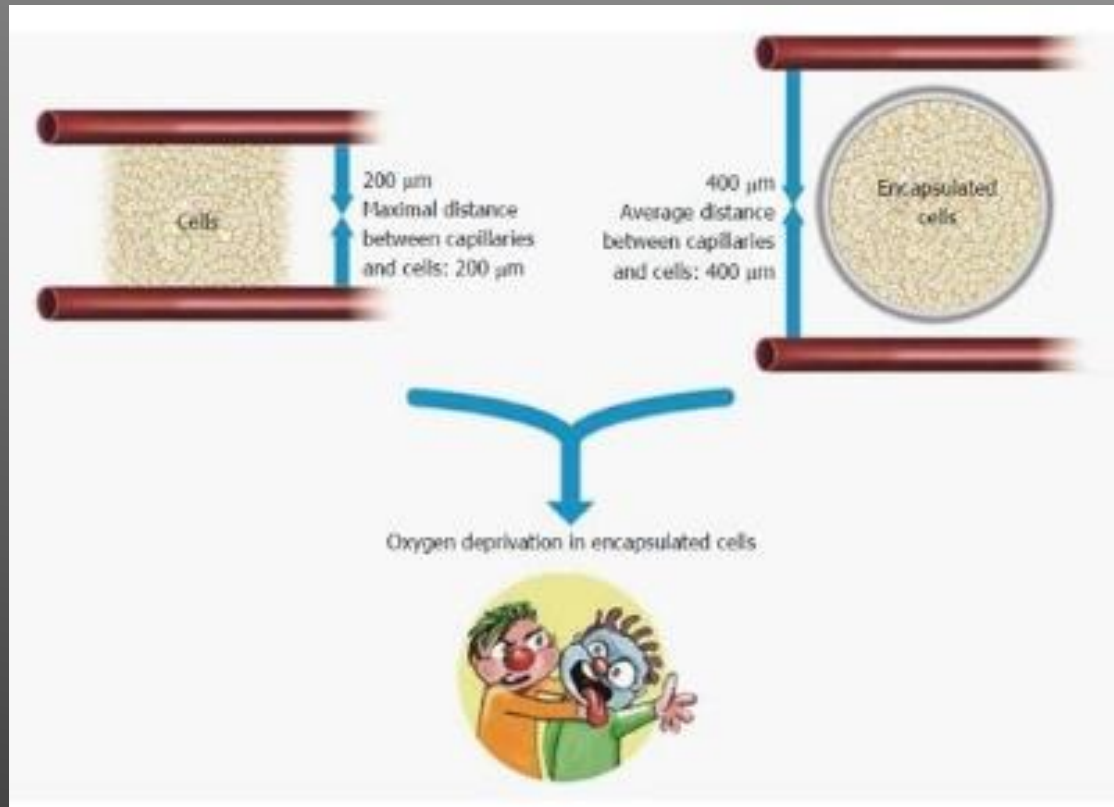
Uriel Barkai, Avi Rotem, and Paul de Vos World J Transplant. 2016 Mar 24; 6(1): 69–90 «Survival of encapsulated islets: More than a membrane story» [PubMed]

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<sup>®</sup>»)
- Синтетическая мембрана, разработанная для диализа (AN69)
- Политетрафторэтилен (ПТФЭ)  
и пр.

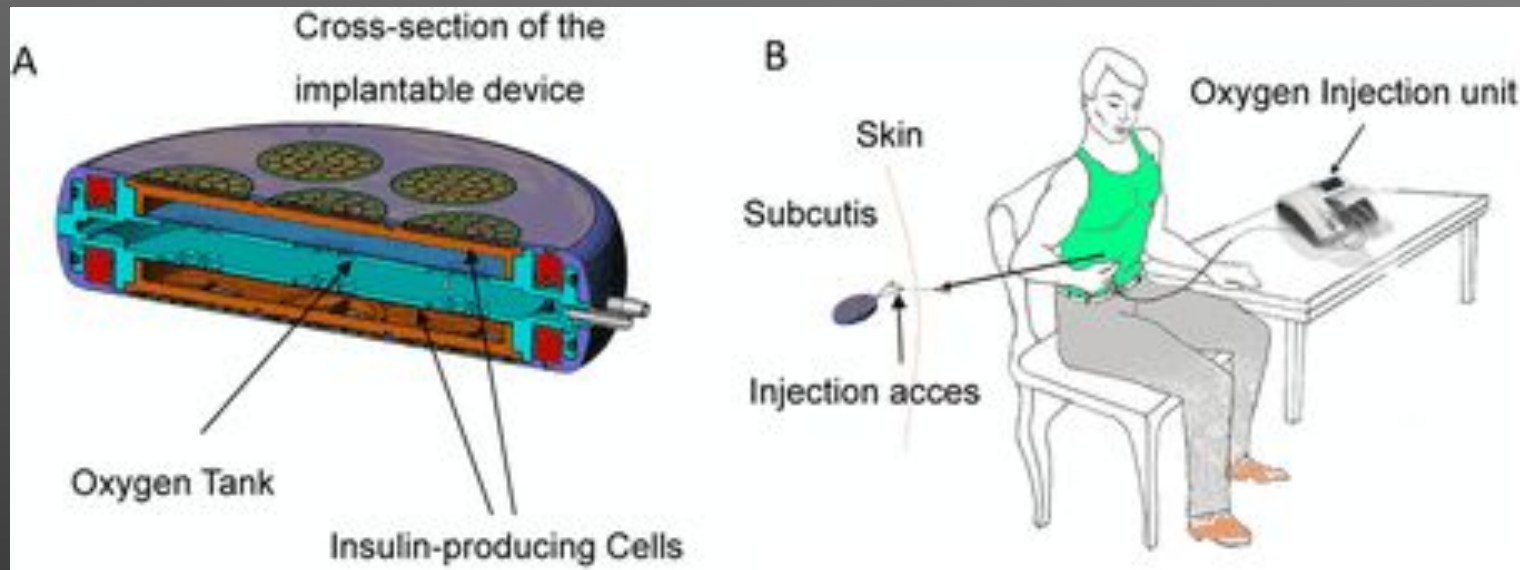
# Нехватка кислорода



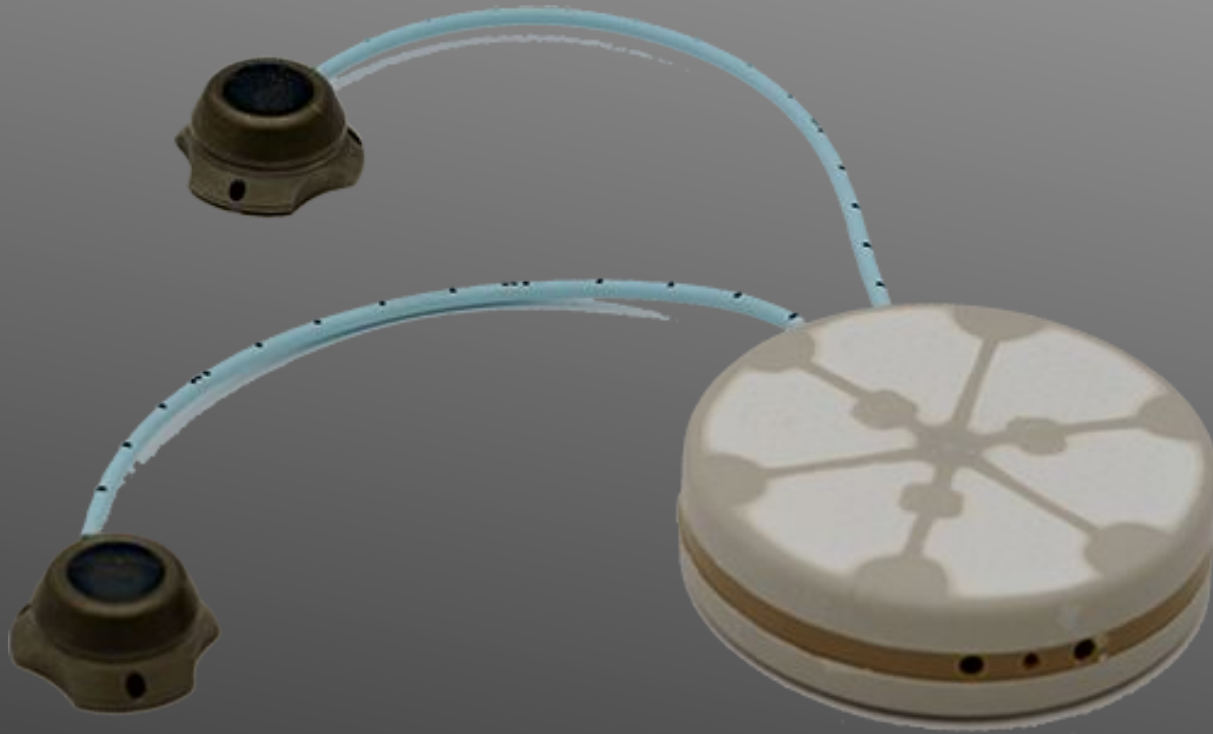
Поскольку процесс реваскуляризации не разрешен, расстояние от островковых клеток до ближайшего капилляра существенно увеличивается

# Доставка кислорода

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



# $\beta$ -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]

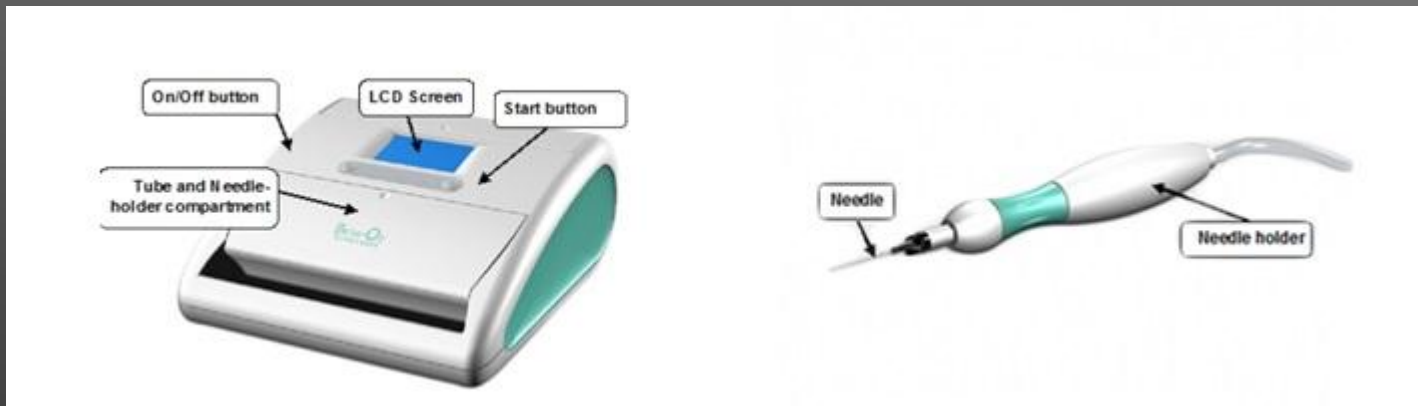


# Послеоперационный период

- 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!