

## ГЕМОПЕРФУЗИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МАКУЛЫ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. В. Воробьева<sup>1,2</sup>✉, Е. В. Булава<sup>1</sup>, Л. К. Мошетьова<sup>1</sup>, А. В. Пинчук<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, Москва, Россия

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>5</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента, Москва, Россия

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) — эффективный метод лечения больных с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН), который приводит к купированию гипергликемии и уремического синдрома. Целью работы было изучить морфофункциональное состояние и гемодинамику макулы у пациентов с СД1 после СТПиПЖ. В исследовании участвовали 45 пациентов, разделенных на три группы: в группу А вошли пациенты с СД1 после СТПиПЖ; в группу В — с СД1 и ТХПН, проходящие курсы программного гемодиализа (ПГД) и ожидающие СТПиПЖ; в группу С — лица, не имеющие глазных и системных патологий. Всем пациентам проводили традиционное офтальмологическое обследование, а также измерение центральной толщины сетчатки (ЦТС), среднего значения плотности перфузии в четырех сосудистых слоях: поверхностном (ПКСС) и глубоком (ГКСС) капиллярных сплетениях сетчатки, слое хориокапилляров (ХК) и хориоидеи. После СТПиПЖ, по сравнению с ПГД, выявлено уменьшение ЦТС (в группе А:  $241 \pm 33$  мкм; в группе В:  $309 \pm 10$  мкм;  $p < 0,05$ ), увеличение среднего значения плотности перфузии сетчатки (в группе А: ПКСС —  $19,0 \pm 1,6\%$ , ГКСС —  $10,7 \pm 1,3\%$ ; в группе В: ПКСС —  $11,7 \pm 0,8\%$ , ГКСС —  $4,8 \pm 0,8\%$ ;  $p < 0,05$ ) и хориоидеи (в группе А: ХК —  $28,1 \pm 1,8\%$ , хориоидея —  $31,3 \pm 1,6\%$ ; в группе В: ХК —  $20,4 \pm 1,6\%$ , хориоидея —  $21,8 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,05$ ) в макулярной области, остроты зрения (в группе А:  $0,7 \pm 0,1$ ; в группе В:  $0,5 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ) и порога светочувствительности макулы (в группе А:  $25,9 \pm 1,4$  дБ; в группе В:  $22,3 \pm 1,1$  дБ;  $p < 0,05$ ). Нормализация углеводного обмена и купирование уремического синдрома у больных с СД1 и ТХПН после СТПиПЖ благоприятно влияют на состояние макулярной области в виде улучшения макулярного кровотока и зрительных функций.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы, оптическая когерентная томография-ангиография

**Благодарности:** МГОЦ ГКБ им. С. П. Боткина в лице Г. Ш. Аржиматовой.

**Вклад авторов:** И. В. Воробьева — анализ литературы, планирование и руководство исследованием, анализ и интерпретация данных; Е. В. Булава — анализ литературы, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; Л. К. Мошетьова — планирование и руководство исследованием, анализ и интерпретация данных; А. В. Пинчук — планирование и руководство исследованием.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (протокол № 1 от 18 января 2021 г.); все участники подписали добровольное согласие на участие в данном исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Ирина Витальевна Воробьева  
2-й Боткинский пр-д, д. 5, корпус 19, г. Москва, 125284, Россия; irina.docent2000@mail.ru

**Статья получена:** 22.02.2022 **Статья принята к печати:** 10.03.2022 **Опубликована онлайн:** 05.04.2022

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2022.013

## HEMOPERFUSION AND FUNCTIONAL STATE OF THE MACULA AFTER SIMULTANEOUS PANCREAS AND KIDNEY TRANSPLANTATION

Vorobyeva IV<sup>1,2</sup>✉, Bulava EV<sup>1</sup>, Moshetova LK<sup>1</sup>, Pinchuk AV<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK) provides effective treatment in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and end-stage renal failure (ESRF), mitigating the hyperglycemia and uremic syndrome. The study aimed at the assessment of morphofunctional status of the macula and macular hemodynamics in patients with T1DM after SPK. The study enrolled 45 patients subdivided into three groups: Group A — patients with T1DM after SPK; Group B — patients with T1DM and ESRF, maintained on programmed hemodialysis (PH), on waiting list for SPK; and Group C — individuals without ophthalmic or systemic pathologies. All patients were subject to the standard ophthalmological examination complemented by measurements of the central retinal thickness (CRT) and the average perfusion density (PD) in four vascular layers: superficial capillary plexus of the retina (SCP), deep capillary plexus of the retina (DCP), choriocapillaris, and choroid. The patients after SPK had significantly lower CRT ( $241 \pm 33$   $\mu$ m in Group A,  $309 \pm 10$   $\mu$ m in Group B;  $p < 0,05$ ) and significantly higher PD of the macular region in both the retina (Group A: SCP —  $19,0 \pm 1,6\%$ , DCP —  $10,7 \pm 1,3\%$ ; Group B: SCP —  $11,7 \pm 0,8\%$ , DCP —  $4,8 \pm 0,8\%$ ;  $p < 0,05$ ) and the choroid (Group A: choriocapillaris —  $28,1 \pm 1,8\%$ , choroid —  $31,3 \pm 1,6\%$ ; Group B: choriocapillaris —  $20,4 \pm 1,6\%$ , choroid —  $21,8 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,05$ ), as well as significantly higher visual acuity (Group A:  $0,7 \pm 0,1$ ; Group B:  $0,5 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ) and macular light threshold (Group A:  $25,9 \pm 1,4$  dB; Group B:  $22,3 \pm 1,1$  dB;  $p < 0,05$ ) compared with the patients on PH. Thus, the normalization of carbohydrate metabolism and the mitigation of uremic syndrome in patients with T1DM and ESRF after SPK favorably affect the functional condition of the macular area, as indicated by the improvement in macular blood flow and visual functions.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, simultaneous pancreas and kidney transplantation, optical coherence tomography angiography

**Acknowledgements:** the authors acknowledge Prof. G.Sh. Arzhimatova of the Botkin Hospital (Moscow) for helpful discussions.

**Author contribution:** Vorobyeva IV — literature analysis, planning and coordination of the study, data analysis and interpretation; Bulava EV — literature analysis, data collection, analysis and interpretation, preparation of the manuscript; Moshetova LK — study planning and supervision, data analysis and interpretation; Pinchuk AV — study planning and supervision.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by Ethical Committee at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Protocol № 1 of January 18, 2021); the written informed consent for the study was provided by all participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Irina V. Vorobyeva  
Botkinsky pr-d, 2, korp. 19, Moscow, 125284 Russia; irina.docent2000@mail.ru

**Received:** 22.02.2022 **Accepted:** 10.03.2022 **Published online:** 05.04.2022

**DOI:** 10.24075/brsmu.2022.013

Около 10% случаев сахарного диабета во всем мире приходится на диабет 1-го типа (СД1). Этот наиболее тяжелый тип диабета развивается вследствие аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. До 85% случаев СД1 диагностируют в раннем подростковом возрасте. Во всем мире им страдают более 1 100 000 людей в возрасте до 20 лет. Данный показатель растет: ежегодно выявляется 132 600 новых случаев заболевания [1]. Распространенность СД1 в России на конец 2020 г. составила 180,9 случаев на 100 тыс. населения [2].

Основным лечением СД1 остается инсулинотерапия. Адекватная экзогенная доставка инсулина способна купировать гипергликемию и предупредить развитие и прогрессирование диабетических осложнений [3]. Несмотря на это, согласно реестру T1D Exchange, только 21% пациентов с СД1 могут достичь рекомендованного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [4], в связи с чем осложнения СД1 остаются лидирующими причинами инвалидизации и смерти пациентов [5].

После сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний диабетическая нефропатия (ДН) — третья по значимости причина смерти населения. У лиц, страдающих СД1, ДН в течение 15–20 лет прогрессирует до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) [6]. Для спасения жизни пациентов требуется проведение заместительной почечной терапии. Диализная терапия достаточно дорогостоящая процедура в системе здравоохранения, для ее проведения необходимы специализированные учреждения, оборудование, штат медицинских специалистов. Кроме того, это очень изнурительная процедура для пациентов с рядом побочных эффектов [7]. Пересадка почки пациентам с СД1 — малоэффективный метод лечения: нередко происходит развитие вторичной нефропатии в посттрансплантационном периоде [8].

Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) — наиболее эффективный метод лечения пациентов с СД1 и ТХПН, нормализующий углеводный обмен и выделительную функцию почек, который освобождает пациентов от постоянного мониторинга глюкозы, инсулинотерапии и изнурительных курсов гемодиализа [9].

Цель исследования — оценить морфофункциональное состояние и гемодинамику макулы на фоне нормализации гликемии и купирования уремического синдрома у пациентов с СД1 после СТПиПЖ.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 45 пациентов (68 глаз). Критерии включения пациентов в исследование: наличие СД1 и ТХПН, прохождение курсов программного гемодиализа (ПГД), функционирующий поджелудочный и почечный аллотрансплантаты, отсутствие глазных и системных патологий. Критерии исключения: СД2 и другие системные патологии, ТХПН недиабетического генеза, отторжение трансплантата поджелудочной железы и/или почки. Глаза пациентов после лазерной коагуляции сетчатки в макулярной области, витрэктомии, экстракции катаракты, панретинальной лазерной коагуляции сетчатки (ПРЛКС) менее чем за 6 месяцев до обследования, имеющие выраженные пролиферативные изменения макулы, сопутствующую патологию сетчатки, глаукому, интенсивное помутнение оптических сред, аномалию рефракции высокой степени были исключены из исследования.

Все пациенты были поделены на три группы: группа А (основная группа) — пациенты с СД1 (15 человек, 18 глаз), перенесшие СТПиПЖ (рис. 1); группа В (группа сравнения) — пациенты из списка ожидающих СТПиПЖ (15 человек, 20 глаз), страдающие СД1 в тяжелой форме в фазе декомпенсации и ТХПН, проходящие курсы ПГД; группа С (группа контроля) — лица, не имеющие глазных и системных патологий (15 человек, 30 глаз).

При офтальмологическом осмотре всем пациентам измеряли максимально коррегируемую остроту зрения (МКОЗ), внутриглазное давление, проводили биомикроскопию переднего отрезка глаза, непрямую офтальмоскопию при помощи щелевой лампы и асферической линзы в 78 диоптрий, фоторегистрацию глазного дна.

Измерение центральной толщины сетчатки (ЦТС) и плотности перфузии сетчатки и хориоидеи проводили на оптическом когерентном томографе с режимом

**Таблица.** Анализ плотности перфузии макулярной области в четырех сосудистых слоях

Показатель	Группа	M ± SD	95% ДИ	n	p	
Плотность перфузии ПКСС (%)	A	19,0 ± 1,6	17,0–21,0	18	группа А – группа В	<0,05*
	B	11,7 ± 0,8	10,7–12,7	20	группа А – группа С	<0,05*
	C	34,3 ± 1,0	33,6–35,4	30	группа В – группа С	<0,05*
Плотность перфузии ГКСС (%)	A	10,7 ± 1,3	9,3–12,2	18	группа А – группа В	<0,05*
	B	4,8 ± 0,8	3,8–5,8	20	группа А – группа С	<0,05*
	C	14,3 ± 1,2	13,3–15,6	30	группа В – группа С	<0,05*
Плотность перфузии ХК (%)	A	28,1 ± 1,8	25,7–30,5	18	группа А – группа В	<0,05*
	B	20,4 ± 1,6	18,3–22,4	20	группа А – группа С	<0,05*
	C	45,7 ± 0,8	45,0–46,4	30	группа В – группа С	<0,05*
Плотность перфузии хориоидеи (%)	A	31,3 ± 1,6	29,2–33,8	18	группа А – группа В	<0,05*
	B	21,8 ± 1,3	20,2–23,4	20	группа А – группа С	<0,05*
	C	48,0 ± 0,8	47,2–48,8	30	группа В – группа С	<0,05*

**Примечание:** ПКСС — поверхностное капиллярное сплетение сетчатки; ГКСС — глубокое капиллярное сплетение сетчатки; ХК — хориокапилляры; группа А — пациенты после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы; группа В — пациенты из листа ожидания сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы; группа С — здоровые пациенты.

ангиографии (ОКТА) RS-3000 Advance 2 (NIDEK; Япония). Среднее значение плотности перфузии макулы определяли в режиме AngioScan в четырех сосудистых сплетениях (площадь сканирования составила  $3,0 \times 3,0$  мм): поверхностном (ПКСС) и глубоком (ГКСС) капиллярных сплетениях сетчатки, слое хориокапилляров (ХК) и хориоидеи (рис. 2). Порог светочувствительности сетчатки определяли при помощи фундус-микроскопии МАΙΑ (CenterVue Spa; Италия).

Для оценки степени компенсации СД1 и состояния выделительной функции почек всем пациентам производили анализ крови с целью определения уровня HbA1c, креатинина и мочевины, а также расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Полученные результаты анализировали в программе StatTech v. 2.6.2 («Статтех»; Россия). С помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению. Сравнение трех и более групп по количественному показателю выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа и непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Определение тесноты и направления корреляционной связи между количественными данными проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были обследованы 24 женщины и 21 мужчина, средний возраст пациентов составил  $35 \pm 7$  лет. Статистически значимая разница между группами по половому ( $p = 0,784$ ) и возрастному ( $p = 0,839$ ) признакам отсутствовала. Средняя продолжительность СД1 в группах А и В составила  $27 \pm 8$  лет. Статистически значимой разницы в длительности СД1 между группами не выявлено ( $p = 0,475$ ). Среди пациентов групп А и В встречались препролиферативная (ППДР) и пролиферативная (ПДР) стадии диабетической ретинопатии, в связи с чем всем пациентам данных групп ранее была выполнена ПРЛКС. Различий в частоте распространенности ППДР и ПДР между группами не наблюдалось ( $p = 0,756$ ). Средняя продолжительность посттрансплантационного периода в группе А составила  $21 \pm 11$  месяцев. Средняя продолжительность курсов ПГД в группе В составила  $24 \pm 8$  месяцев.

При сравнительном анализе ЦТС между тремя группами пациентов выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Наибольшую ЦТС наблюдали в группе пациентов с декомпенсированным течением СД1 ( $309 \pm 10$  мкм), нежели в группе пациентов, перенесших СТПиПЖ ( $241 \pm 33$  мкм), и здоровых лиц ( $260 \pm 6$  мкм).

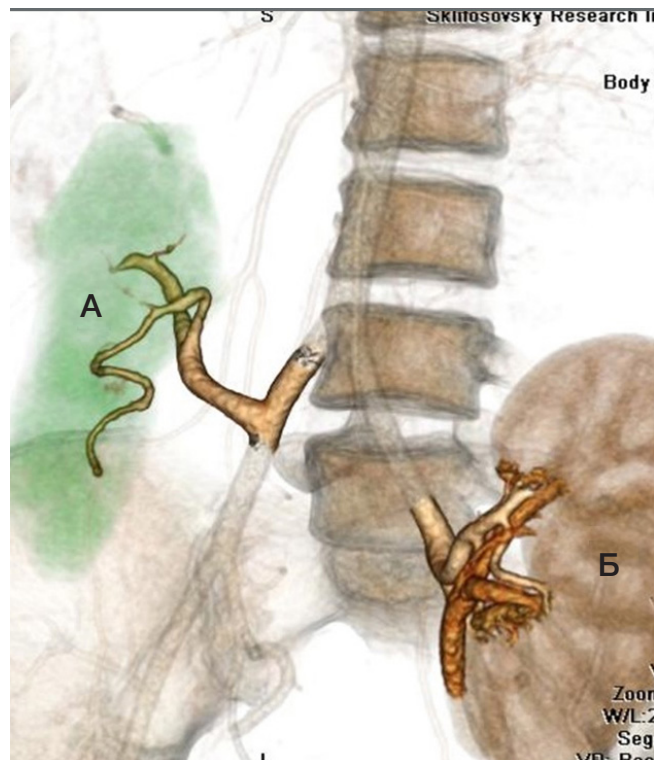


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, 3D-реконструкция. Типичное расположение трансплантата поджелудочной железы (А) и почки (Б) при сочетанной трансплантации

Наиболее высокое среднее значение плотности перфузии сетчатки и хориоидеи отмечено у пациентов контрольной группы. Пациенты после СТПиПЖ имели более высокие показатели перфузии сетчатки и хориоидеи, чем пациенты, ожидающие трансплантацию (табл.).

После сочетанной трансплантации МКОЗ и светочувствительность макулы пациентов были значительно ( $p < 0,05$ ) выше (МКОЗ —  $0,7 \pm 0,1$ ; порог светочувствительности —  $25,9 \pm 1,4$  дБ), чем у пациентов с декомпенсированным течением СД1 (МКОЗ —  $0,5 \pm 0,1$ ; порог светочувствительности —  $22,3 \pm 1,1$  дБ), ожидающих трансплантацию (рис. 3).

Во всех трех группах отмечена выраженная корреляция между показателями, отражающими функциональное состояние макулы и плотностью перфузии сетчатки и хориоидеи. МКОЗ имела прямую корреляционную взаимосвязь с плотностью перфузии хориокапилляров ( $p = 0,886$ ;  $p < 0,05$ ), а порог светочувствительности с плотностью перфузии ПКСС ( $p = 0,772$ ;  $p < 0,05$ ).

Уровень HbA1c был значительно выше в группе пациентов на ПГД, чем в группе после СТПиПЖ (группа А —

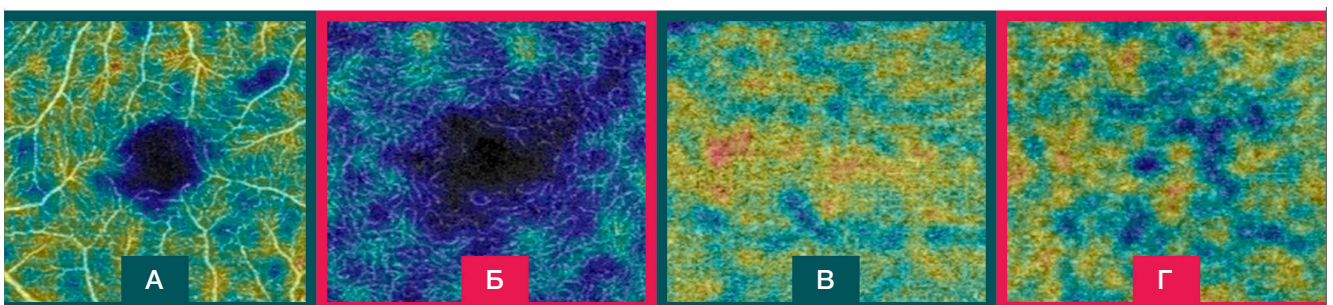


Рис. 2. Плотность перфузии в четырех сосудистых слоях макулярной области в цветовой кодировке на ОКТА-приборе NIDEK (Япония) RS-3000 Advance 2 в режиме AngioScan. (А) Поверхностное капиллярное сплетение сетчатки. (Б) Глубокое капиллярное сплетение сетчатки. (В) Слой хориокапилляров. (Г) Хориоидея

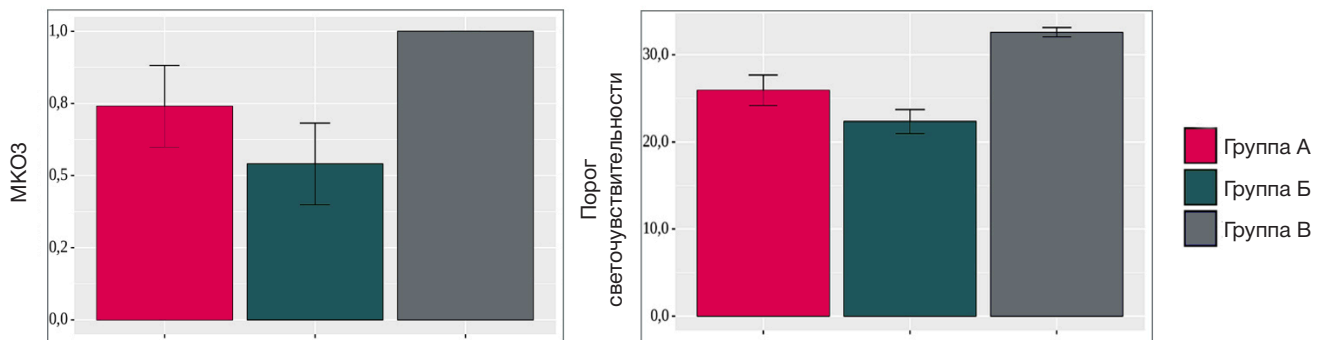


Рис. 3. Анализ функциональных показателей макулы. МКОЗ — максимально коррегируемая острота зрения. Группа А — пациенты после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. Группа Б — пациенты, ожидающие сочетанную трансплантацию почки и поджелудочной железы. Группа В — здоровые пациенты

$4,8 \pm 0,4\%$ ; группа В —  $7,1 \pm 0,8\%$ ;  $p < 0,05$ ). Показатели ЦТС и плотность перфузии ПКСС зависели от уровня HbA1c. При высоких значениях HbA1c обнаружены увеличение ЦТС ( $p = 0,848$ ;  $p < 0,05$ ) и снижение плотности перфузии ПКСС ( $r = -0,723$ ;  $p < 0,05$ ).

Низкий показатель плотности перфузии ГКСС и ХК у пациентов группы В имел высокую корреляционную связь с функциональными почечными показателями (рис. 4). Между уровнем креатинина и плотностью перфузии ГКСС отмечена обратная зависимость ( $p = -0,758$ ;  $p < 0,05$ ), а между СКФ и плотностью перфузии ХК прямая ( $p = 0,867$ ;  $p < 0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Большинство исследований, посвященных изучению состояния сетчатки в посттрансплантационном периоде СТППЖ конца прошлого и начала нынешнего столетий, оценивали клинические проявления диабетической ретинопатии (ДР) по данным офтальмоскопии и флюоресцентной ангиографии. Результаты данных работ продемонстрировали стабилизацию и улучшение ДР, проявляющиеся в виде снижения потребности проведения лазерной коагуляции сетчатки и витрэктомии более чем в 60% случаев [10–13]. Ряд авторов зафиксировали улучшение офтальмоскопической картины у 21,3 и 41,7% больных, проявляющееся уменьшением числа твердых и мягких экссудатов, интравитреальных микрососудистых аномалий [14, 15]. Имеется сообщение об улучшении остроты зрения у пациентов с ПДР после СТППЖ [16].

На сегодняшний день, с появлением современного офтальмологического диагностического оборудования (ОКТА и микропериметрии), широко изучают вопрос гемодинамики и морфофункционального состояния сетчатки у пациентов с ДР на фоне разных видов лечения [17–21], однако мы не смогли найти данных о состоянии гемоперфузии и светочувствительности сетчатки у пациентов после СТППЖ.

До трансплантации наши пациенты имели более высокий показатель ЦТС ( $309 \pm 10$  мкм) и более низкий показатель среднего значения плотности перфузии макулы в четырех сосудистых слоях (ПКСС —  $11,7 \pm 0,8\%$ ; ГКСС —  $4,8 \pm 0,8\%$ ; ХК —  $20,4 \pm 1,6\%$ ; хориоида —  $21,8 \pm 1,3\%$ ), чем пациенты после пересадки почки и поджелудочной железы (ЦТС —  $241 \pm 33$  мкм; ПКСС —  $19,0 \pm 1,6\%$ ; ГКСС —  $10,7 \pm 1,3\%$ ; ХК —  $28,1 \pm 1,8\%$ ; хориоида —  $31,3 \pm 1,6\%$ ;  $p < 0,05$ ). Между ЦТС, плотностью перфузии макулы и лабораторными показателями крови, отражающими степень компенсации СД1 и функциональное состояние почек, обнаружена выраженная корреляционная зависимость. Нормализация гликемии и купирование уремии на фоне СТППЖ положительно влияют на периферическое микроциркуляторное русло: происходят улучшение состояния сосудистой стенки и уменьшение транссудации жидкости и форменных элементов крови в межсосудистое пространство сетчатки, проявляющееся снижением толщины сетчатки и улучшением гемоперфузии сетчатки и хориоидеи. Улучшение морфометрических показателей (уменьшение ЦТС) и гемоперфузии макулы (увеличение среднего значения плотности перфузии в четырех сосудистых слоях)

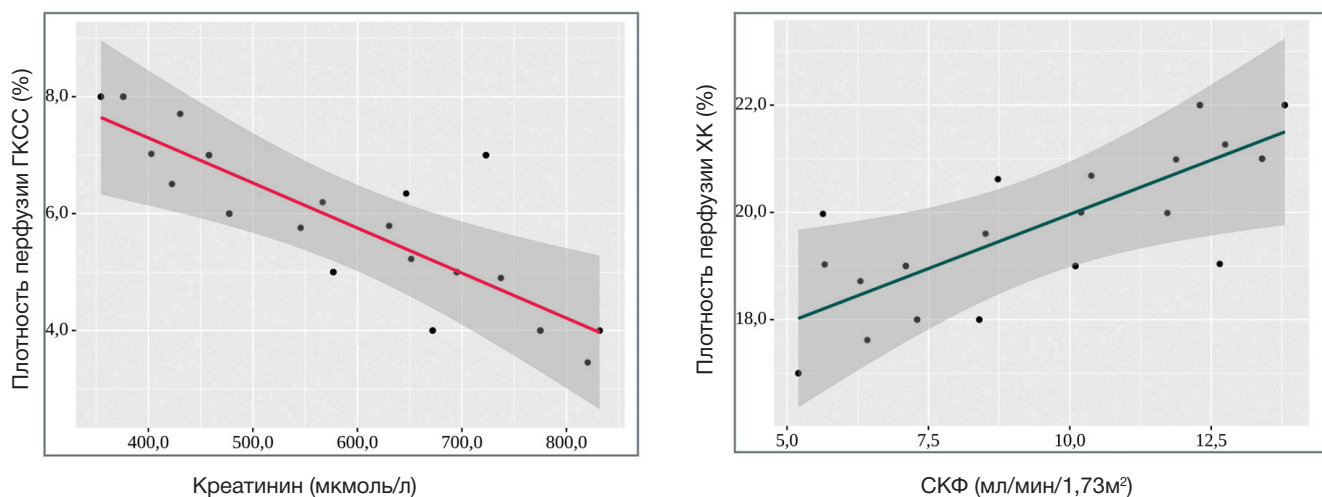


Рис. 4. График регрессионной функции, характеризующий зависимость плотности перфузии в ГКСС и плотности перфузии ХК от креатинина и СКФ. ГКСС — глубокое капиллярное сплетение сетчатки; ХК — хориокапилляры; СКФ — скорость клубочков фильтрации

напрямую связаны с улучшением зрительных функций (МКОЗ, светочувствительность сетчатки) у пациентов в посттрансплантационном периоде.

## Выводы

Современный диагностический комплекс с применением неинвазивной ОКТА и фундус-микрпериметрии

позволяет с высокой точностью оценить состояние макулярной области у пациентов до и после СТПиПЖ. Проведенное исследование демонстрирует улучшение гемоперфузии и морфофункционального состояния макулы у пациентов с сохраненным макулярным кровотоком и остротой зрения в посттрансплантационном периоде, по сравнению с пациентами, ожидающими пересадку органов.

## Литература

- Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015; 15: 255. DOI: 10.1186/s12889-015-1591-y.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (3): 204–21.
- Cichocka E, Wietchy A, Nabrdalik K, Gumprecht J. Insulin therapy — new directions of research. *Endokrynol Pol*. 2016; 67 (3): 314–24. DOI: 10.5603/EP.2016.0044.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019; 21 (2): 66–72. DOI: 10.1089/dia.2018.0384.
- Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1 (2): 106–14. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70046-9.
- Baek JH, Lee WJ, Lee BW, Kim SK, Kim G, Jin SM, et al. Age at Diagnosis and the Risk of Diabetic Nephropathy in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2021; 45 (1): 46–54. DOI: 10.4093/dmj.2019.0134.
- Schiller B. Leading a Dialysis Organization: Role and Responsibilities of the Chief Medical Officer (Nephrologist Leadership in a Dialysis Provider Organization). *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25 (6): 485–9. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.015.
- Kaku K, Kitada H, Noguchi H, Kurihara K, Kawanami S, Nakamura U, et al. Living donor kidney transplantation preceding pancreas transplantation reduces mortality in type 1 diabetics with end-stage renal disease. *Transplant Proc*. 2015; 47 (3): 733–7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.12.048.
- Barlow AD, Saeb-Parsy K, Watson CJE. An analysis of the survival outcomes of simultaneous pancreas and kidney transplantation compared to live donor kidney transplantation in patients with type 1 diabetes: a UK Transplant Registry study. *Transpl Int*. 2017; 30 (9): 884–92. DOI: 10.1111/tri.12957.
- Zech JC, Trepsat D, Gain-Gueugnon M, Lefrancois N, Martin X, Dubernard JM. Ophthalmological follow-up of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation. *Diabetologia*. 1991; 34 (1): 89–91. DOI: 10.1007/BF00587628.
- Chow VC, Pai RP, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Mitchell P, et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clinical Transplantation*. 1999; 13 (4): 356–62. DOI: 10.1034/j.1399-0012.1999.130413.x.
- Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *British Journal of Ophthalmology*. 2000; 84 (7): 736–40. DOI: 10.1136/bjo.84.7.736.
- Глазунова А. М., Арутюнова М. С., Тарасов Е. В., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В., Мойсюк Я. Г. и др. Влияние сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы на динамику поздних осложнений у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2015; 18 (2): 69–78.
- Koznarová R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedináková T, Boucek P et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplantation*. 2000; 9 (6): 903–8. DOI: 10.1177/096368970000900617.
- Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, Aragona M, Boggi U, Vistoli F et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transplant International*. 2005; 18 (5): 619–22. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2005.00108.x.
- Shipman KE, Patel CK. The effect of combined renal and pancreatic transplantation on diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology*. 2009; 3: 531–5. DOI: 10.2147/oph.s7141.
- Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160 (1): 35–44. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.04.021.
- Agemy SA, Scripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina*. 2015; 35 (11): 2353–63. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000862.
- Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, Chai H, Liu L, Jampol LM, et al. Quantifying Microvascular Abnormalities with Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58 (6): 307–15. DOI: 10.1167/iov.17-21787.
- Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midea E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina*. 2010; 30 (6): 908–16. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181c96986.
- Boned-Murillo A, Diaz-Barreda MD, Ferreras A, Bartolomé-Sesé I, Orduña-Hospital E, Montes-Rodríguez P, et al. Structural and functional findings in patients with moderate diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 259 (12): 3625–35. DOI: 10.1007/s00417-021-05277-y.

## References

- Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron AJ. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015; 15: 255. DOI: 10.1186/s12889-015-1591-y.
- Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Jepidemiologicheskie harakteristiki saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym registra saharnogo diabeta na 01.01.2021. *Saharnyj diabet*. 2021; 24 (3): 204–21. Russian.
- Cichocka E, Wietchy A, Nabrdalik K, Gumprecht J. Insulin therapy — new directions of research. *Endokrynol Pol*. 2016; 67 (3): 314–24. DOI: 10.5603/EP.2016.0044.
- Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019; 21 (2): 66–72. DOI: 10.1089/dia.2018.0384.
- Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R,

- Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1 (2): 106–14. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70046-9.
6. Baek JH, Lee WJ, Lee BW, Kim SK, Kim G, Jin SM, et al. Age at Diagnosis and the Risk of Diabetic Nephropathy in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2021; 45 (1): 46–54. DOI: 10.4093/dmj.2019.0134.
  7. Schiller B. Leading a Dialysis Organization: Role and Responsibilities of the Chief Medical Officer (Nephrologist Leadership in a Dialysis Provider Organization). *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25 (6): 485–9. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.015.
  8. Kaku K, Kitada H, Noguchi H, Kurihara K, Kawanami S, Nakamura U, et al. Living donor kidney transplantation preceding pancreas transplantation reduces mortality in type 1 diabetics with end-stage renal disease. *Transplant Proc.* 2015; 47 (3): 733–7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.12.048.
  9. Barlow AD, Saeb-Parsy K, Watson CJE. An analysis of the survival outcomes of simultaneous pancreas and kidney transplantation compared to live donor kidney transplantation in patients with type 1 diabetes: a UK Transplant Registry study. *Transpl Int.* 2017; 30 (9): 884–92. DOI: 10.1111/tri.12957.
  10. Zech JC, Trepsat D, Gain-Gueugnon M, Lefrancois N, Martin X, Dubernard JM. Ophthalmological follow-up of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation. *Diabetologia.* 1991; 34 (1): 89–91. DOI: 10.1007/BF00587628.
  11. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Mitchell P, et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clinical Transplantation.* 1999; 13 (4): 356–62. DOI: 10.1034/j.1399-0012.1999.130413.x.
  12. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *British Journal of Ophthalmology.* 2000; 84 (7): 736–40. DOI: 10.1136/bjo.84.7.736.
  13. Glazunova AM, Arutyunova MS, Tarasov EV, Shamhalova MSh, Shestakova MV, Mojsyuk YaG, i dr. Vlijanie sochetannoj transplantacii pochki i podzheludochnoj zhelezy na dinamiku pozdnih oslozhnenij u bol'nyh saharnym diabetom 1 tipa. *Saharnyj diabet.* 2015; 18 (2): 69–78. Russian.
  14. Koznarová R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedináková T, Bouček P et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplantation.* 2000; 9 (6): 903–8. DOI: 10.1177/096368970000900617.
  15. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, Aragona M, Boggi U, Vistoli F et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transplant International.* 2005; 18 (5): 619–22. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2005.00108.x.
  16. Shipman KE, Patel CK. The effect of combined renal and pancreatic transplantation on diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology.* 2009; 3: 531–5. DOI: 10.2147/oph.s7141.
  17. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160 (1): 35–44. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.04.021.
  18. Agemy SA, Scripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, et al. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina.* 2015; 35 (11): 2353–63. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000862.
  19. Nesper PL, Roberts PK, Onishi AC, Chai H, Liu L, Jampol LM, et al. Quantifying Microvascular Abnormalities with Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58 (6): 307–15. DOI: 10.1167/iov.17-21787.
  20. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midea E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina.* 2010; 30 (6): 908–16. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181c96986.
  21. Boned-Murillo A, Diaz-Barreda MD, Ferreras A, Bartolomé-Sesé I, Orduna-Hospital E, Montes-Rodríguez P, et al. Structural and functional findings in patients with moderate diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021; 259 (12): 3625–35. DOI: 10.1007/s00417-021-05277-y.