

Гистологическое изучение биоптатов слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки в диагностике отторжения панкреатодуоденального комплекса: опыт НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Р.В. Сторожев, Г.А. Нефедова, Ю.С. Тетерин, Г.П. Титова, И.В. Дмитриев,
Н.В. Боровкова, М.Ш. Хубутя, А.В. Пинчук

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

Контактная информация: Роман Васильевич Сторожев, заведующий операционным блоком (для
трансплантации органов) НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: romxman@rambler.ru

Дата поступления статьи: 13.02.2018

Принята в печать: 12.03.2018

Актуальность: для верификации и определения типа отторжения пересаженной поджелудочной железы требуется морфологическое исследование ткани трансплантата. Проведение чрескожной биопсии трансплантата поджелудочной железы сопряжено с высоким риском хирургических и инфекционных осложнений и вероятностью утраты трансплантата. Относительно безопасной является биопсия слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки.

Цель: оценка эффективности морфологического исследования слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки в ранней диагностике острого криза отторжения трансплантата поджелудочной железы.

Материал и методы. В исследовании представлен ретроспективный анализ 35 биопсий слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки, выполненных 19 реципиентам. С целью оценки корреляции между клиническими и морфологическими признаками отторжения пациенты разделены на две группы. В 1-ю группу включены 6 пациентов с клиническими признаками дисфункции трансплантата, во 2-ю группу – 7 больных без признаков отторжения. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов описательной статистики.

Результаты. Признаки иммунологических осложнений были отмечены в 18 биоптатах (51,4%) слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки у 12 реципиентов (63,2%). В большинстве случаев ($n = 13$, 72,2%) были обнаружены гистологические признаки отторжения легкой степени, реже – отторжения средней и тяжелой степеней ($n = 3$, 16,6% и $n = 2$, 11,1% соответственно). У всех пациентов 1-й группы ($n = 6$) были выявлены морфологические признаки острого отторжения легкой степени – 4 случая (66,6%), средней и тяжелой степеней – по 1 наблюдению (16,7%). Во 2-й группе морфологические признаки отторжения легкой степени отмечены у 3 больных (42,9%). Различия в частоте иммунологических осложнений в группах статистически значимы ($p < 0,05$).

Выводы: биопсия слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки является важным критерием в диагностике острого криза отторжения панкреатодуоденального комплекса, а также остается безопасным методом даже в самом раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация поджелудочной железы, диагностика острого криза отторжения

Сторожев Р.В., Нефедова Г.А., Тетерин Ю.С. и др. Гистологическое изучение биоптатов слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки в диагностике отторжения панкреатодуоденального комплекса: опыт НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Трансплантология. 2018;10(2):110–117. DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-2-110-117

Histological study of donor's duodenal mucosa biopsy specimens in the diagnosis of pancreatoduodenal complex rejection: the experience of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

R.V. Storozhev, G.A. Nefedova, Yu.S. Teterin, G.P. Titova, I.V. Dmitriev,
N.V. Borovkova, M.Sh. Khubutiya, A.V. Pinchuk

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090 Russia

Correspondence to: Roman V. Storozhev, Head of the Operating Unit (for organ transplantation),
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, e-mail: romxman@rambler.ru

Received: 13 February 2018

Accepted for publication: 12 March 2018

Background. The verification and identification of the transplanted pancreas rejection type requires a morphological examination of the graft tissue. The pancreas graft transcutaneous biopsy procedure is associated with a high risk of surgical and infectious complications, and with the risk of the graft loss. Relatively safe is the biopsy of the donor duodenum mucosa.

Objective: to evaluate the efficacy of morphological examination of the donor duodenum mucosa in early diagnosis of an acute rejection crisis of pancreas graft.

Material and methods. The study presents a retrospective analysis of 35 donor duodenum mucosa biopsies performed in 19 recipients. In order to assess the correlation between clinical and morphological signs of rejection, the patients were divided into two groups. The first group included 6 patients with clinical signs of graft dysfunction; the second group included 7 patients without signs of rejection. Statistical processing of the study results was made using the descriptive statistics methods.

Results. The signs of immunological complications were identified in 18 donor duodenum mucosa biopsies (51.4%) in 12 recipients (63.2%). In most cases ($n = 13$; 72.2%), the histological signs of mild rejection were found, the signs of moderate and severe rejection were less frequent ($n = 3$; 16.6% and $n = 2$; 11.1%, respectively). Morphological signs of acute rejection were found in all the patients of the 1st group ($n = 6$), including the signs of mild rejection in 4 cases (66.6%), of medium and severe rejection in 1 case each (16.7%). In the 2nd group, morphological signs of mild rejection were found in 3 patients (42.9%). Differences between the groups in the incidence of immunological complications were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions: the biopsy of donor duodenum mucosa is an important criterion in the diagnosis of an acute rejection crisis of the pancreatoduodenal complex, and also remains a safe method, even in the earliest postoperative period.

Keywords: pancreas transplantation, diagnosis of acute rejection crisis

Storozhev R.V., Nefedova G.A., Teterin Yu.S., et al. Histological study of donor's duodenal mucosa biopsy specimens in the diagnosis of pancreatoduodenal complex rejection: the experience of N.V.Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. *Transplantologia. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(2):110–117. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2017-10-2-110-117

ДПК – двенадцатиперстная кишка
МДА – междуденальный анастомоз
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОКО – острый криз отторжения
ПДК – панкреатодуоденальный комплекс

ПЖ – поджелудочная железа
СДПК – слизистая двенадцатиперстной кишки
ТПЖ – трансплантат поджелудочной железы
ШИК – Шифф-йодная кислота
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

Введение

Трансплантация поджелудочной железы (ПЖ) является одним из методов лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. При снижении скорости клубочковой фильтрации $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ или при том, что пациент уже получает заместительную почечную терапию, показана сочетанная трансплантация почки и панкреатодуоденального комплекса (ПДК) либо трансплантация ПЖ после предшествующей трансплантации почки [1]. По данным разных авторов, 1-летняя выживаемость трансплантата ПЖ (ТПЖ) достигает 95% [2], 5-летняя – варьирует от 69 до 80% [3]. При этом отмечено, что причины утраты функции ПДК различаются в различные временные периоды после трансплантации. Так, основными этиологическими факторами дисфункции ПДК в течение первой недели после операции являются хирургические (сосудистые тромбозы) и иммунологические (острое отторжение трансплантата) осложнения. Спустя неделю после трансплантации важными факторами утраты функции становятся инфекционные осложнения, а через месяц – процессы отторжения ПДК [4].

При трансплантации ПДК диагноз отторжения устанавливают на основании критериев, отражающих функциональное состояние ТПЖ, таких как уровень амилазы и липазы крови, гликемии, С-пептида и пр. Для диагностики острого отторжения полезными могут оказаться и некоторые инструментальные методы исследования: радионуклидная скинтиграфия, ангиография, ультразвуковая доплерография, магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная томография. Но ни один из этих методов не является специфическим. Для верификации и определения типа отторжения требуется морфологическое исследование ткани трансплантата. Проведение чрескожной биопсии ТПЖ сопровождается высоким риском развития хирургических осложнений, присоединяющимися инфекционными осложнениями и вероятностью утраты трансплантата. Намного более безопасным является биопсия участка слизистой двенадцатиперстной кишки (СДПК) ПДК. Ранее это представлялось возможным только при использовании методики пузырьного дренирования – трансплантации ПЖ с отведением экзокринного секрета в мочевой пузырь. В литературе можно найти работы американских ученых, где на большом количестве подобных биопсий

отображается корреляция изменений в СДПК ПДК с развитием отторжения ТПЖ [5]. По данным международного регистра, от 10 до 28% больных, ранее оперированных по данной методике, в последующем подвергаются релапаротомии и реконструктивной операции для отведения экзокринного секрета в кишечник в связи с развитием урологических и метаболических осложнений.

На сегодняшний день в большинстве трансплантационных центров, проводящих пересадки ПЖ, отдают предпочтение более физиологическому, внутрикишечному способу отведения экзокринного секрета, для чего применяют различные варианты кишечных анастомозов. Некоторые хирурги для кишечного дренирования ТПЖ используют отключенную по Roux петлю, сформированную из тощей или даже подвздошной кишки, при этом головка ПЖ может быть направлена краниально, каудально или латерально [6].

В 2007 г. была предложена новая техника трансплантации ПЖ с ее забрюшинным расположением и формированием междудуоденального анастомоза (МДА) для отведения экзокринного секрета. С 2011 г. эта модификация операции была внедрена и в практику НИИ СП им. Н.В. Склифосовского [7]. Такая хирургическая методика имеет ряд очевидных преимуществ. Прежде всего, это наиболее физиологический путь отведения панкреатического сока, так как СДПК устойчива к действию агрессивных энзимов, входящих в состав сока. Также формирование МДА отличается хирургической простотой исполнения по сравнению с другими вариантами межкишечных анастомозов. Забрюшинное же расположение ТПЖ способствует ограничению патологических очагов при развитии хирургических осложнений и не приводит к развитию перитонитов. Еще одним важнейшим преимуществом явилась возможность частого и безопасного проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) для оценки состояния межкишечного анастомоза и биопсии СДПК с целью ранней и достоверной диагностики реакции отторжения.

Цель настоящего исследования: оценка эффективности морфологического исследования СДПК в ранней диагностике острого криза отторжения (ОКО) ТПЖ.

Материал и методы

В исследовании представлен ретроспективный анализ 35 биопсий СДПК, проведенных 19 реципиентам. Количество выполненных биопсий на разных сроках после трансплантации ПДК представлено в табл. 1.

Таблица 1. Количество выполненных биопсий слизистой двенадцатиперстной кишки в различные сроки после трансплантации панкреатодуоденального комплекса

Table 1. The number of duodenal mucosa biopsies performed at different time points after pancreatoduodenal complex transplantation

0–1 месяц	1–6 месяцев	6 месяцев – 1 год	1–2 года	2–3 года
13	7	2	8	5

ЭГДС входит в перечень обязательных исследований у пациентов, перенесших трансплантацию ПЖ с формированием дуодено-дуоденоанастомоза. Начиная с 2013 г. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского биопсия СДПК для дальнейшего гистологического исследования в раннем послеоперационном периоде была выполнена 13 пациентам. Из них было 7 мужчин (53,8%) и 6 женщин (46,2%). Возраст больных варьировал от 25 лет до 51 года и в среднем составил $35,3 (\pm 6,3)$ года. ЭГДС выполняли на $15,5 \pm 4,56$ послеоперационные сутки (рис. 1).

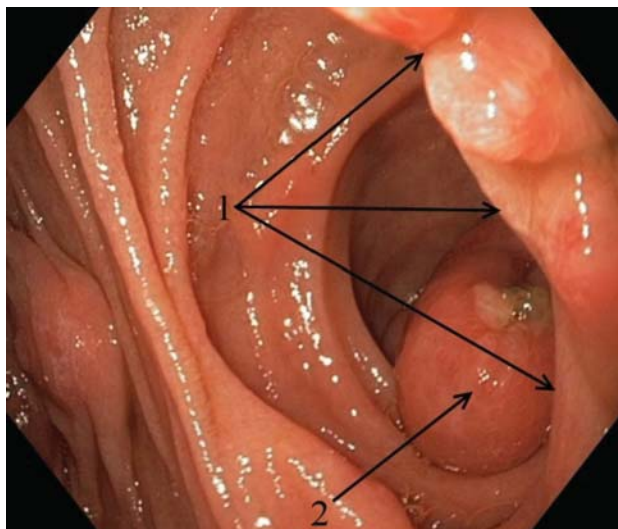


Рис. 1. Эндоскопическая картина кишечного анастомоза при эзофагогастродуоденоскопии: 1 – линия междуанастомоза; 2 – инвагинированная культя донорской двенадцатиперстной кишки

Fig. 1. Endoscopic view of intestinal anastomosis in esophagogastroduodenoscopy: 1 – interduodenal anastomosis line; 2 – invaginated stump of donor duodenum

Показаниями для проведения ЭГДС с биопсией СДПК в отдаленные сроки после операции были клинические (диспепсические явления, болевой синдром), инструментальные (отек и увеличение размеров трансплантата, ухудшение показателей кровотока, полученных в результате проведенных ультразвукового исследования с доплерографией, МРТ, спиральной компьютерной томографии) и лабораторные (повышение уровня амилазы, липазы, сахара крови) признаки дисфункции пересаженной ПЖ.

Шесть пациентов, у которых на момент исследования имелись косвенные признаки дисфункции ПДК, были включены в основную группу, а 7 больных, у которых на момент исследования не было никаких клинических или лабораторных изменений, составили группу сравнения.

Отметим, что 9 пациентам (47,4%) из 19 биопсии выполняли 2 раза и более: для оценки эффективности лечения или при плановых обследованиях.

Для диагностики отторжения и оценки степени его тяжести в ходе гистологического исследования оценивали ряд параметров, таких как: состояние кишечных ворсин, наличие бокаловидных клеток, состояние щеточной каемки, наличие и степень инфильтрации стромы, состояние мышечной пластинки слизистой, наличие язвенных дефектов, состояние сосудов, наличие апоптотических телец.

Для морфологического исследования биоптаты фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили гистохимическую ШИК (Шифф-йодная кислота)-реакцию для оценки состояния базальной пластинки и MSB-реакцию для выявления сосудистых изменений.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием методов описательной статистики. Группы сравнивали с применением точного критерия Фишера. Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Признаки ОКО были отмечены в 18 биоптатах (51,4%) СДПК у 12 реципиентов (63,2%). Чаще всего выявляли эпизоды ОКО легкой степени, или слабо выраженные ($n = 13$, 72,2%). ОКО средней степени тяжести был отмечен в 3 биоптатах (16,6%), тяжелой степени – в 2 (11,1%). Сроки возникновения ОКО представлены в табл. 2.

Таблица 2. Частота развития острого криза отторжения панкреатодуоденального комплекса в различные сроки после операции

Table 2. The incidence of acute rejection crisis of pancreatoduodenal complex at different time points after surgery

ОКО	Время после трансплантации				
	0–1 месяц (n = 13)	1–6 месяцев (n = 7)	6 месяцев – 1 год (n = 2)	1–2 года (n = 8)	2–3 года (n = 5)
Легкой степени, n	7	3	1	1	—
Средней степени, n	1	1	—	1	—
Тяжелой степени, n	1	—	—	1	—

При гистологическом исследовании биопсийного материала ОКО легкой степени тяжести был диагностирован в 13 случаях из 19. Морфологическая картина характеризовалась следующим образом. Изменения кишечных ворсинок (истончение, уплощение, укорочение всасывающего эпителия) отмечались в 84,6% случаев (n = 11), выраженные изменения с повреждением всасывающего эпителия – в 7,7% (n = 1), сохраненные кишечные ворсинки – в 15,4% наблюдений (n = 2). Бокаловидные клетки в достаточном количестве выявлены в 9 исследованиях (69,2%), а в 4 (30,8%) их число было снижено. При этом щеточная каемка (ШИК-реакция) была сохранена в подавляющем большинстве представленного материала (92,3%). Выраженная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки донорской ДПК мононуклеарными клетками наблюдалась в 5 случаях (38,5%), умеренная – в 8 (72,5%). Признаков васкулита в полученном материале не отмечено. Во всех случаях отсутствовали язвенные или рубцовые изменения. В 2 биоптатах (15,4%) выявлены апоптотические тельца (рис. 2).

При ОКО средней степени чаще встречались повреждения кишечных ворсин – в 2 случаях (66,6%), кишечный эпителий с истонченной щеточной каемкой (ШИК-реакция) присутствовал только в одном случае (33,4%), во всех наблюдениях имела место выраженная лимфоцитарно-плазмочитарная инфильтрация, в 66,6% – признаки васкулита с периваскулярной инфильтрацией бластными клетками, вплоть до некроза сосудистой стенки. Во всех случаях отмечались язвенные дефекты слизистой оболочки (рис. 3).

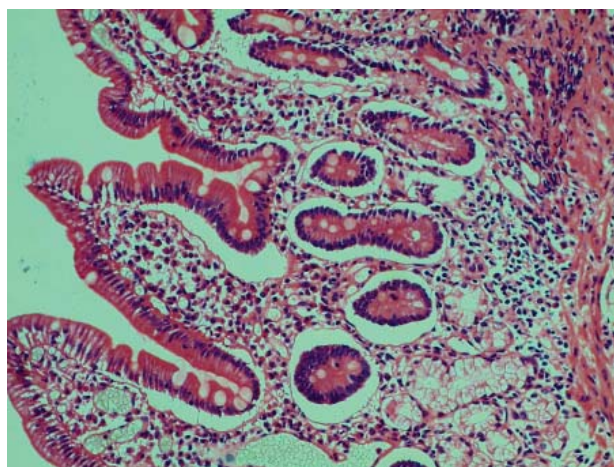


Рис. 2. Легкая степень острого криза отторжения. Уплотнение, укорочение кишечных ворсин, лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки (окраска гематоксилином и эозином; увеличение × 200)

Fig. 2. A mild acute rejection crisis. Flattening, shortening of intestinal villi, lymphoplasmocytic infiltration of the mucosa lamina propria of donor duodenum (H&E-stained; magnification × 200)

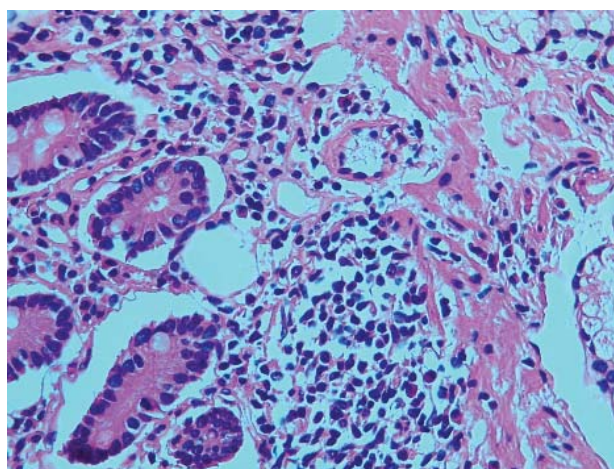


Рис. 3. Средняя степень клеточного отторжения. Крупноочаговый инфильтрат в криптальных отделах собственной пластинки слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки, гиперхромия ядер эндотелиоцитов артериолы (окраска гематоксилином и эозином; увеличение × 400)

Fig. 3. Moderate cellular rejection. Large-focal infiltrate in the crypta sections of mucosal lamina propria of donor duodenum, hyperchromia of the arteriolar endotheliocyte nuclei (H&E-stained; magnification × 400)

При выявлении ОКО тяжелой степени в биоптатах обнаружены выраженные изменения кишечных ворсинок, отсутствие бокаловидных клеток, распространенная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки моно-

нуклеарными клетками, язвенное поражение собственной мышечной пластинки слизистой оболочки донорской ДПК с наличием гнойно-некротического детрита, фибриноидное и геморрагическое пропитывание с некрозом стенок артерий и тромбозом вен (рис. 4).

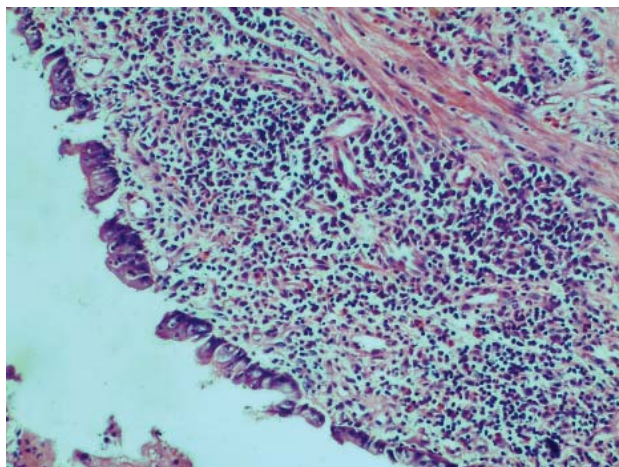


Рис. 4. Тяжелая степень клеточного отторжения. Резкое уплощение и атрофия ворсин, лимфоплазмочитарная инфильтрация переходит на собственную мышечную пластинку слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки (окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$)

Fig. 4. Severe cellular rejection. Severe flattening and atrophy of villi, the lymphoplasmocytic infiltration that involves the donor duodenum lamina muscularis mucosa (H&E-stained; magnification $\times 200$)

Для оценки клинической значимости биопсий СДПК в раннем послеоперационном периоде мы сравнили результаты гистологического исследования в основной и контрольной группах. У всех пациентов основной группы ($n = 6$) на фоне клинико-лабораторных признаков дисфункции трансплантата ПДК были выявлены морфологические признаки острого отторжения. При этом ОКО тяжелой степени был диагностирован в одном случае (16,7%), средней степени тяжести – также в одном (16,7%), легкой степени – в 4 наблюдениях (66,6%) (рис. 5). В группе сравнения ($n = 7$) у пациентов без клинических признаков дисфункции трансплантата при морфологическом исследовании в 3 случаях (42,9%) было отмечено развитие реакции отторжения только легкой степени. Различия между группами оказались статистически значимыми ($p < 0,05$).

Для лечения отторжения в основной группе реципиентам назначали поликлональные антитела в комбинации с сеансами плазмафереза в одном случае (16,7%), пульс-терапию метил-

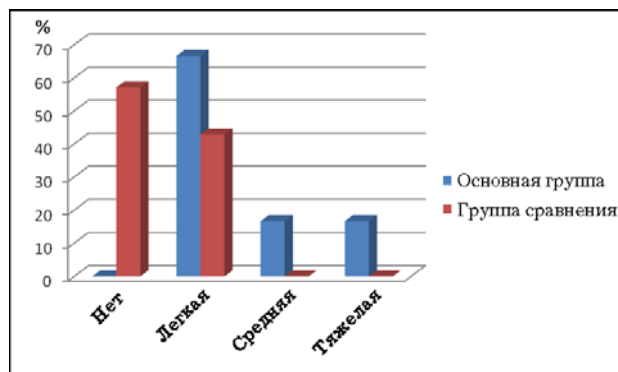


Рис. 5. Распределение острого криза отторжения по степени тяжести у реципиентов в раннем периоде после трансплантации панкреатодуоденального комплекса

Fig. 5. Distribution of acute rejection crisis by its severity in pancreatoduodenal complex recipients in the early period after transplantation

преднизолоном (1500 мг) – в 3 случаях (50%) и коррекцию иммуносупрессивной терапии – в 2 наблюдениях (33,3%). Только в одном наблюдении (16,7%) при развитии ОКО тяжелой степени противокризовая терапия оказалась неэффективной, пересаженные органы были удалены на 5-е сутки после операции. В остальных случаях функция ТПЖ была полностью восстановлена.

В группе сравнения у 1 пациента (14,3%) потребовалась коррекция иммуносупрессивной терапии ввиду невозможности достижения целевых показателей концентрации кальцинейрина в крови (конверсия с такролимуса на циклоспорин). Еще 2 реципиента получали противокризовую терапию по поводу ОКО почечного трансплантата, которое было диагностировано наряду с морфологическими признаками реакции отторжения в СДПК. Во всех случаях функция пересаженного ПДК оставалась удовлетворительной.

При ретроспективном анализе данных нами было установлено, что у пациентов с выявленными ОКО ПДК к моменту взятия биопсии СДПК имелись следующие признаки дисфункции ТПЖ:

- клинические признаки были у 2 пациентов. В обоих случаях отмечен ОКО тяжелой степени. У одного пациента криз проявлялся выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде, у другого – клиникой острого панкреатита (боли в животе, тошнота, рвота);
- при инструментальных исследованиях чаще всего определяли изменения характеристик внутриорганный кровотока в ТПЖ с повышением индексов резистентности в 4 случаях (22,2%);
- среди лабораторных показателей отмечено повышение уровней: общей и панкреатической

амилазы крови – у 7 пациентов (38,9%), липазы крови – у 8 (44,4%), глюкозы в крови – у 5 (27,8%). В одном случае выявлено значительное снижение уровней амилазы и липазы крови – при диагностике тяжелого ОКО ПДК.

Заключение

Предположить развитие отторжения трансплантата поджелудочной железы можно, учитывая данные, полученные различными способами. Это могут быть данные клинической картины, результаты лабораторных исследований или инструментальных методов. Однако окончательно подтвердить или опровергнуть диагноз ОКО можно только после получения результата гистологического исследования биоптата ткани панкреатодуоденального комплекса. Учитывая высокий риск осложнений пункционной биопсии трансплантата поджелудочной железы, наиболее целесообразной и сопряженной с наименьшим риском является биопсия донорской двенадцатиперстной кишки во время проведения эзофагогастродуоденоскопии. Выполнение подобных биопсий слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки стало возможным благодаря внедрению в практику методики трансплантации панкреатодуоденального комплекса с формированием междуоденального анастомоза.

Возможно, что при таком способе выявления иммунологических осложнений присутствует гипердиагностика острого отторжения панкреатодуоденального комплекса, поскольку двенадцатиперстная кишка насыщена лимфоидной тканью и, следовательно, оказывается более иммуногенной, чем поджелудочная железа. Поэтому, даже при обнаружении отторжения панкреатодуоденального комплекса легкой степени, но без клинических проявлений, нет необходимости в назначении противокризисовой терапии, а достаточно коррекции базовой иммуносупрессии.

Выводы

1. Биопсия слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки служит важным критерием в диагностике острого криза отторжения панкреатодуоденального комплекса, при этом являясь безопасным инвазивным диагностическим методом даже в самом раннем послеоперационном периоде.

2. Выполнение биопсий слизистой оболочки донорской двенадцатиперстной кишки должно входить в рутинное обследование пациентов, перенесших трансплантацию поджелудочной железы с дуодено-дуоденоанастомозом как в раннем, так и позднем послеоперационных периодах.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
FINANCING. The study was performed without external funding.

Литература

1. Knoll G.A., Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003;14(2):500–515. PMID:12538753
2. Gruessner A.C., Sutherland D.E. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin. Transplant.* 2005;19(4):433–455. DOI:10.1111/j.1399-0012.2005.00378.x
3. Drogitz O., Benz S., Pfeffer F., Fischer C., et al. Long-term follow-up of 78 simultaneous pancreas-kidney transplants at a single-center institution in Europe. *Transplantation.* 2004;78(12):1802–1808. PMID:15614154
4. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C., Farney A., et al. Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation.* 2001;71(12):1784–1791. PMID:11455259
5. Humar A., Khwaja K., Ramcharan T., et al. Chronic rejection: the next major challenge for pancreas transplant recipients. *Transplantation.* 2003;76(6):918–923. DOI:10.1097/01.TP.0000079457.43199.76
6. Техника трансплантации поджелудочной железы. Методики [Электронный ресурс] MedUniver.com. URL: http://meduniver.com/Medical/Xirurgia/texnika_transplantacii_podgeludochnoi_gelezi.html
7. Пинчук А.В., Сторожев Р.В., Балкаров А.Г. и др. Первый отечественный опыт забрюшинной трансплантации поджелудочной железы с формированием дуодено-дуоденоанастомоза. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013;15(1):79–88. DOI:10.15825/1995-1191-2013-1-79-88

References

1. Knoll G.A., Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):500–515. PMID:12538753
2. Gruessner A.C., Sutherland D.E. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant.* 2005;19(4):433–455. DOI:10.1111/j.1399-0012.2005.00378.x
3. Drogitz O., Benz S., Pfeffer F., Fischer C., et al. Long-term follow-up of 78 simultaneous pancreas-kidney transplants at a single-center institution in Europe. *Transplantation.* 2004;78(12):1802–1808. PMID:15614154
4. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C., Farney A., et al. Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation.* 2001;71(12):1784–1791. PMID:11455259
5. Humar A., Khwaja K., Ramcharan T., et al. Chronic rejection: the next major challenge for pancreas transplant recipients. *Transplantation.* 2003;76(6):918–923. DOI:10.1097/01.TP.0000079457.43199.76
6. *Technique of pancreas transplantation. Methodologies.* MedUniver.com. Available at: http://meduniver.com/Medical/Xirurgia/texnika_transplantacii_podgeludochnoi_gelezi.html (In Russian).
7. Pinchuk A.V., Storozhev R.V., Balkarov A.G., et al. First national experience of retroperitoneal pancreas transplantation with the formation of duodeno-duodenal anastomosis. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2013;15(1):79–88. (In Russian). DOI:10.15825/1995-1191-2013-1-79-88