

М., 2008; с. 283.

54. Давыдов Г.А., Ефимов О.Н., Карякин О.Б. и др. Методика исследования функции почек при скintiграфии с ^{99m}Tc -технефором у онкоурологических больных. Радиология. 2006; В сб.: Науч-

ные труды VII Всероссийского научного форума. М., 2006; с. 65–6.

55. Смолярчук М.Я., Давыдов Г.А., Ефимов О.Н. и др. Радионуклидные исследования в изучении функции почек и диагностике метастатических поражений ске-

лета у онкоурологических больных. В сб.: Мат-лы 2-го Всероссийского национального конгресса по лучевой диагностике и терапии. М., 2008; с. 268–9.

Комбинированная трансплантация панкреатодуоденального комплекса и почки

М.М. Каабак, А.К. Зокоев, Н.Н. Бабенко

ГУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Контакты: Михаил Михайлович Каабак kaabak@hotmail.com

Вниманию читателя предлагается обзор истории развития трансплантации поджелудочной железы в мире с подробным описанием современного положения дел в России последнего десятилетия.

Ключевые слова: трансплантация панкреатодуоденального комплекса, комбинированная трансплантация, сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия

Combined transplantation of the pancreatoduodenal complex and kidney

M.M. Kaabak, A.K. Zokoev, N.N. Babenko

Acad. B.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The review of the historical development of pancreas transplantation worldwide with a detailed description of its state-of-the-art in Russia in the past decade is offered to the readers' attention.

Key words: pancreatoduodenal complex transplantation, combined transplantation, type 1 diabetes mellitus, diabetic nephropathy

Введение

Лечение сахарного диабета (СД) является в настоящее время чрезвычайно актуальной проблемой. Основные причины инвалидности у больных СД — развитие тяжелых осложнений заболевания (нефро-, ретино-, нейропатия, поражение периферических сосудов). Так, например, слепота среди больных СД встречается в 10, а гангрена и ампутация конечностей — в 20 раз чаще, чем среди населения в целом [1–5]. Диабетическая нефропатия является ведущей причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД. Частота развития диабетической нефропатии колеблется от 40 до 50% у больных инсулинозависимым и от 15 до 30% — инсулинонезависимым СД [6, 7].

На протяжении десятилетий проводятся исследования, направленные на возможность замещения утраченной функции островковых клеток (ОК) поджелудочной железы (ПЖ), восстановления функции ее инсулярного аппарата и нормальной регуляции углеводного обмена. Классическая инсулиноте-

рапия связана с трудностями индивидуального подбора дозы и вида препарата, развитием инсулинорезистентности, появлением аллергических реакций и липодистрофий. Согласно данным мультицентровых исследований [6] применение экзогенного инсулина в лечении СД 1-го типа, а также осуществление тщательного контроля суточной гликемии у большинства пациентов позволяют избежать возникновения острых метаболических нарушений, но не предотвращают развития вторичных осложнений. У 50% больных СД 1-го типа через 20 лет от начала заболевания развиваются вторичные осложнения в различных сочетаниях, а у 30% пациентов диагностируется хроническая почечная недостаточность (ХПН).

При неэффективности инсулинотерапии с трудно корригируемой гликемией, а также при развитии осложнения методом выбора является трансплантация ПЖ (ТПЖ). Аллогенная ТПЖ — единственный в настоящее время метод, позволяющий стойко стабилизировать уровень гликемии у больных инсулинозависимым СД и таким образом предотвратить

прогрессирование осложнений. На основании нашего опыта мы можем следующим образом сформулировать показания к трансплантации панкреатодуоденального комплекса (ТПДК): ТПЖ показана тем пациентам, у которых риск осуществления операции и возникновения возможных осложнений иммуносупрессивной терапии не превышает риска развития вторичных осложнений СД.

После комбинированной ТПЖ и почки в течение первого года полная инсулинонезависимость сохраняется у 94% больных, а при трансплантации только ПЖ — у 89%; через 5 лет инсулинонезависимость сохраняется у 81 и 67% пациентов соответственно [8]. После выполнения трансплантации улучшается качество жизни больных: им не требуется введения экзогенного инсулина, отсутствуют ограничения в диете, наиболее выраженные положительные изменения наблюдаются в течении развившихся до операции осложнений СД, что проявляется не только задержкой их прогрессирования, но и регрессом клинических симптомов [9, 10]. Восстановление функциональной активности почек выражено в большей степени и на протяжении более длительного времени после проведения комбинированной ТПЖ и почки, чем после выполнения трансплантации только почки [11, 12].

История вопроса

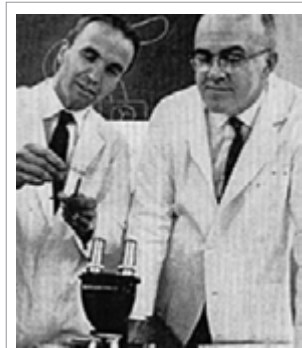
Пересадка ОК ПЖ с целью освобождения больных от инсулинозависимости проводится на протяжении многих десятилетий. Первые попытки пересадки островков (фрагментов) ПЖ были предприняты в 30-х годах XX в., но они не увенчались успехом. В 1960-е годы были разработаны методы очистки ОК ПЖ от соединительной и внешнесекреторной ткани с помощью коллагеназы. В последующие годы были проведены экспериментальные и клинические исследования, при которых трансплантация суспензии ОК проводилась различными путями и в различные ткани: инъекции в портальную вену (т.е. в печень), в селезеночную вену и селезенку, в пульпу селезенки; инъекция и имплантация в брюшную полость; пересадка (трансплантация или инъекция) под капсулу почки; инъекция в прямую мышцу живота; имплантация в подкожную жировую клетчатку передней стенки живота; имплантация культуры ОК предварительно инкапсулированных (макро- и микроинкапсулирование).

Надежды на возможность пересадки ОК ПЖ, как взрослого человека, так и эмбрионов человека не оправдались. Уже в первой работе, выполненной J.S. Najarian и соавт. [13], было показано, что из 7 больных, страдающих СД 1-го типа, которым была выполнена интраперитонеальная и интрапортальная трансплантация суспензированной ПЖ взрослого человека и ребенка, ни у одного не было достигнуто инсулинонезависимости и лишь у 4 пациентов, подвергшихся интрапортальной трансплантации, отмечалось временное снижение потребности в инсулине.

Основоположники проведения ТПЖ



В.И. Шумаков (2005)



Р. Лилейх и У. Келли (1966)



Т. Старзл (1985)



Д. Сазерленд (1995)

Первая отечественная аллогенная трансплантация культур плодных ОК была проведена В.И. Шумаковым в 1979 г. В работах В.И. Шумакова и соавт. [14], D.E.R. Sutherland и K.C. Moudry [7], P.E. Lacy [15] и других исследователей разработан и внедрен в клиническую практику метод лечения СД путем осуществления трансплантации культуры ОК ПЖ. Этот метод нашел применение в клинической практике в силу своей безопасности, простоты и эффективности.

Однако следует отметить, что после проведенных операций у большинства пациентов не наблюдалось полной инсулинонезависимости, т.е. отмены инсулинотерапии не было. Лишь в некоторых случаях трансплантированные больным СД 1-го типа ОК человека функционировали в течение ряда лет, что способствовало нормализации углеводного обмена и уровня гликолизированного гемоглобина — HbA1c при отсутствии гипогликемии [16].

Функция пересаженной островковой ткани может быть эффективной в случае, если число трансплантируемых островков составляет ≥ 6000 на 1 кг массы больного при условии введения указанного количества островков в портальную систему. По данным B.J. Hering и C. Ricordi [17] и D. Brandhorst и соавт. [18], было проведено более 300 трансплантаций ОК ПЖ человека, но успех таких пересадок отмечен менее чем в 10% случаев.

В 2000 г. группа ученых во главе с проф. A. Shapiro

из Эдмонта (Канада) доложили о результатах успешного проведения трансплантации ОКПЖ 12 больным СД 1-го типа. Каждому из пациентов было введено достаточное число очищенных островков, полученных из 2–3 донорских трупных желез, при этом с момента смерти доноров прошло не более 3–4 ч. Пациенты получали 3-компонентную иммуносупрессию, аналогичную применяемой при трансплантации целых органов. У 4 больных сохранялся нормальный глюкозотолерантный тест; у 5 — отмечено нарушение толерантности к глюкозе и у 3 — развился посттрансплантационный диабет (2 пациента принимали пероральные сахароснижающие препараты и 1 — < 10 ЕД инсулина в сутки). Срок наблюдения составил в среднем 10 мес [19–21]. Предложенную А. Sharіto технологию, безусловно, можно считать успешной, но не лишенной ряда недостатков: для выделения достаточного числа ОК требуется использование 2–3 ПЖ, каждая из которых могла бы быть применена для трансплантации; уровень иммуносупрессии не отличается от такового при трансплантации органа, необходимость минимизировать сроки консервации делает эту процедуру экстренной аналогично трансплантации органа. К преимуществам следует отнести отсутствие паренхимы железы, отвечающей за экзогенную секрецию, и, следовательно, отсутствие осложнений, связанных с реперфузионным панкреонекрозом.

Первая в мире успешная ТПЖ в клинике была проведена в Миннесоте (США) У. Келли и Р. Лилехай 17 декабря 1966 г.

В дальнейшем прогресс в области хирургического лечения СД определялся, с одной стороны, оптимизацией иммуносупрессивной терапии, а с другой — вне-

дрением в хирургическую практику различных модификаций проведения имплантаций ПЖ. Рассматривались различные варианты: ТПЖ от трупа и живого донора, изолированная, ТПЖ после трансплантации почки и наоборот и одномоментная ТПЖ и почки.

На сегодняшний день известно около 40 методов осуществления ТПЖ в зависимости от вида трансплантата и методик формирования экзокринного дренажа и сосудистой реваскуляризации трансплантата.

Так, в 1973 г. М.І. Gleidman и соавт. [22] описали процесс выполнения сегментарной ТПЖ с панкреатикоуретероанастомозом.

В 1976 г. С. G. Groth и соавт. [23] предложили осуществление панкреатикоеюностомии на выключенной по Roux петле тощей кишки. В целях уменьшения частоты развития несостоятельности панкреатикоэнтероанастомоза в 1978 г. І. M. Dubernard и соавт. [24] впервые применили окклюзию панкреатического протока. В результате трансплантат был потерян из-за развившегося панкреатита.

В 1984 г. Т. E. Starzl и соавт. [25] сообщили о проведении ТПДК с использованием донорской двенадцатиперстной кишки, которая соединялась с тонкой кишкой реципиента.

В то же время Н. W. Sollinger и соавт. [26] разработали и применили при трансплантации сегмента ПЖ другой метод экзокринного дренажа — панкреатикоцистоанастомоз. Благодаря технической простоте выполнения данный метод стал широко использоваться на практике [27].

Основные преимущества и недостатки указанных методов сформулированы D. E. R. Sutherland и R. W. G. Gruessner [28] и представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Отток панкреатического сока от трансплантата поджелудочной железы

Дренаж	Преимущество	Недостаток
Пузырный	Контроль уровня амилазы мочи как маркер отторжения, техническая простота, простота выполнения биопсии	Метаболический ацидоз, дегидратация; цистит; рефлюкс-панкреатит
Энтеральный	Отсутствие развития метаболического ацидоза, циститов, рефлюкс-панкреатитов	Отсутствие возможности контролировать экзокринную функцию трансплантата, техническая сложность, сложность выполнения биопсии

Таблица 2. Венозный отток от трансплантата поджелудочной железы

Отток	Преимущество	Недостаток
Системный	Техническая простота, простота выполнения биопсии	Аномальная эндокринная физиология, приводящая к развитию периферической и портальной гипoinsулинемии, а также инсулинорезистентности; неблагоприятный эффект на метаболизм жиров и белков, повышающий риск развития атеросклероза
В воротную вену	Нормальный (базальный и стимулированный) уровень инсулина, лучше метаболизм жиров и белков; вероятно, меньшее число отторжений	Техническая сложность, сложность выполнения биопсии

К 31 мая 1995 г., по данным регистрационно-го центра ТПЖ Международного общества трансплантологов, в мире было выполнено 6856 операций, а к 2005 г. число проведенных ТПЖ увеличилось до 21 930.

В Советском Союзе первые успешные трансплантации хвоста ПЖ от умерших доноров были выполнены В.И. Шумаковым в 1987 г. Хвост ПЖ пересаживался на левые подвздошные сосуды. В правую подвздошную область пересаживалась почка. Всего было выполнено 3 такие трансплантации, у всех пациентов с первых суток отмечена хорошая эндокринная функция трансплантата ПЖ, достигнута инсулинонезависимость. Одна больная умерла на 5-е сутки, у 2 пациентов развитие рецидива СД произошло на 31-е и 41-е сутки. На наш взгляд, возникновение раннего рецидива СД у этих больных было обусловлено тяжелым панкреатитом, развившимся из-за пломбировки панкреатического протока и, следовательно, отсутствием дренирования панкреатического сока.

В последующие годы попытки осуществления ТПЖ в России были неудачными вплоть до октября 2002 г., когда С.В. Готье выполнил пересадку хвоста ПЖ девушке с СД 1-го типа без признаков диабетической нефропатии от ее матери. Несмотря на то что эту первую операцию трудно назвать абсолютно успешной (пациентка пережила операцию, и послеоперационный период у донора был неосложненным, но кровоток в трансплантате отсутствовал), данная трансплантация стала первой в ряду родственных ТПЖ. В период с 2002 по 2007 г. выполнено 11 изолированных и 2 сочетанные, вместе с почкой от того же донора, родственные трансплантации хвоста ПЖ.

При сроке наблюдения от 2 до 5,5 ($3,9 \pm 1,4$) года нормальная функция изолированного (без почки) дистального фрагмента ПЖ имеет место у 4 из 11 пациентов. У 6 больных возник рецидив диабета в сроки от 1 до 3,5 ($1,5 \pm 0,5$) года, у 2 из них — на фоне отмены иммуносупрессии, связанной с развитием тяжелой пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонии у 1 пациентки и отказом от приема лекарств — у другой. Одна больная умерла с нефункционирующим трансплантатом через год после проведения операции от острого нарушения мозгового кровообращения. Двое пациентов с комбинированными трансплантатами (почка + дистальный фрагмент ПЖ от одного донора) живы и имеют удовлетворительную функцию трансплантата при сроке наблюдения 1 и 3 года.

Таким образом, 4-летнее выживание трансплантата при родственной ТПЖ отмечено в 46% случаев, выживаемость пациентов — в 92%. При изолированной трансплантации дистального фрагмента ПЖ выживание трансплантата зафиксировано в 36% наблюдений, выживаемость пациентов — в 91%.

При сравнении с результатами выполнения ТПЖ от умерших людей (см. ниже) обращают на себя внимание низкий уровень летальности и высокий про-

цент случаев развития рецидива СД. По нашему мнению, низкая летальность обусловлена, во-первых, плановым характером операции, во-вторых, низкой степенью выраженности реперфузионного панкреонекроза трансплантата, полученного от живого родственного донора. Высокий процент случаев развития рецидива ассоциируется главным образом с объективными хирургическими особенностями трансплантации части ПЖ: дистальный фрагмент ПЖ, лишенный сфинктера Одди, после осуществления трансплантации в течение длительного времени страдает от рефлюкса, причем в большей степени это происходит при экзокринном дренировании в мочевой пузырь, чем при дренировании в тонкую кишку.

В октябре 2005 г. нами была выполнена первая успешная в России комбинированная ТПДК и почки от умершего человека, с которой началось проведение самой большой на сегодняшний день в России серии операций: по состоянию на январь 2010 г. 22 ТПЖ выполнена 19 пациентам (3 повторные трансплантации). После осуществления трансплантации умерли 7 больных (выживаемость — 68%). У выживших пациентов удалено 3 трансплантата ПДК: 2 — в раннем послеоперационном периоде по причине развития панкреонекроза, 1 — через 6 мес после выполнения операции по причине утраты эндокринной функции вследствие возникновения гнойно-септических последствий панкреонекроза (выживание трансплантатов ПДК — 55%).

За тот же период времени (октябрь 2005 г. — январь 2010 г.) через «лист ожидания» комбинированной ТПДК и почки прошли 17 пациентов, которым трансплантацию сделать не удалось. Из них 3 больных умерли от развития осложнений СД, судьба еще троих нам неизвестна. Следовательно, летальность в этой категории пациентов составляет от 18 до 35%. С учетом того обстоятельства, что кандидаты на комбинированную ТПДК и почки — больные в возрасте от 20 до 40 лет, столь высокий уровень дооперационной летальности характеризует этих пациентов как крайне тяжелых по причине нестабильного течения у них СД.

Программа осуществления ТПДК в НИИ трансплантологии и искусственных органов (ныне ФГУ Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова) функционировала в 2006–2007 гг., за этот период было выполнено 6 операций, результаты их в научной литературе не обсуждались и нам неизвестны. В последние 2 года трансплантаций не проводилось.

В феврале 2008 г. началась реализация программы ТПДК в московском НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. В период с февраля 2008 г. по январь 2010 г. выполнено 8 комбинированных ТПДК и почки. После проведения трансплантации в раннем послеоперационном периоде 1 пациент умер от развития сепсиса. У 1 больного ПДК уда-

лен по причине возникновения панкреонекроза, еще у 1 пациента трансплантат ПЖ утратил эндокринную функцию на фоне развития гнойных осложнений панкреонекроза — трансплантат не удалялся, но больной получает инсулин. Пять пациентов с двумя функционирующими трансплантатами находятся под наблюдением.

Техника выполнения сочетанной трансплантации почки и ПЖ по методике РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН

Перед началом операции (после констатации смерти) донору вводится октреотид в дозе 0,1 мг внутривенно. Операцию у донора выполняют одновременно 2 бригады: осуществляется стернолапаротомия, в двенадцатиперстную кишку помещается назогастральный зонд, по которому вводят 400 мл раствора, содержащего 1 г амфотерицина В, 1 г клафорана, 1 г ванкомицина, 60 мл 1% диоксида. В то время как бригада кардиохирургов подготавливает к эксплантации сердце, бригада абдоминальных хирургов выделяет и готовит к канюляции брюшной отдел аорты и верхнюю брыжеечную вену. Вскрывается сальниковая сумка, проводится визуальная оценка ПЖ, которая должна быть бледно-розового цвета, обычных размеров, без отека парапанкреатической клетчатки и самой ПЖ. После визуальной оценки ПЖ и принятия решения о ее трансплантации выполняется лапаротомия у реципиента. Далее у донора проводят мобилизацию печени и частичную мобилизацию ПЖ. После пережатия аорты на уровне ножек диафрагмы осуществляется перфузия органов брюшной полости кустодиолом — 6 л в аорту и 15 л в верхнебрыжеечную вену (начало консервации органов). После завершения перфузии воротная вена пересекается посередине с целью обеспечить удобство формирования анастомозов как при трансплантации печени, так и при ТПДК. Селезеночная артерия перевязывается у места отхождения от чревного ствола и отсекается, а верхнебрыжеечная — пересекается у аорты, в случае если от нее отходит правая печеночная артерия, уровень пересечения верхнебрыжеечной артерии решается индивидуально. Нижняя полая вена пересекается выше печени на уровне диафрагмы, ниже — над почечными венами. Далее выполняют гепатэктомию, после чего проводят мобилизацию двенадцатиперстной кишки и селезенки. Брыжеечные сосуды пересекают у нижнего края ПЖ. Пилорический отдел желудка и тощая кишка у связки Трейца прошивают аппаратом УКЛ-60 и пересекают. ПДК вместе с селезенкой удаляется. Осуществляют мобилизацию и удаление почки с фрагментами аорты и нижней полой вены. Выделяют и удаляют обе общие подвздошные артерии вместе с бифуркацией для последующего использования при артериальной реконструкции трансплантатов: одна упаковывается в контейнер с печенью, другая — с ПДК.

ПЖ является самым нежным органом брюшной полости. Во время операции по удалению органов ее пальпация должна быть сведена к минимуму, поэтому при необходимости осуществления тракции следует использовать селезенку, желудок или двенадцатиперстную кишку. Для уменьшения травмирования ПЖ целесообразно удалять ее не только до изъятия печени, но и до завершения выделения последней. На практике донорские бригады в России обычно удаляют ПЖ после выполнения гепатэктомии. Избыточная тракция ПЖ во время препарирования печеночно-двенадцатиперстной связки при выделении печени иногда приводит к возникновению тяжелых травм железы и делает ее непригодной для трансплантации. На рис. 1 приведен пример испорченной таким образом ПЖ, на рис. 2 — образец правильно удаленной и пригодной для пересадки ПЖ.

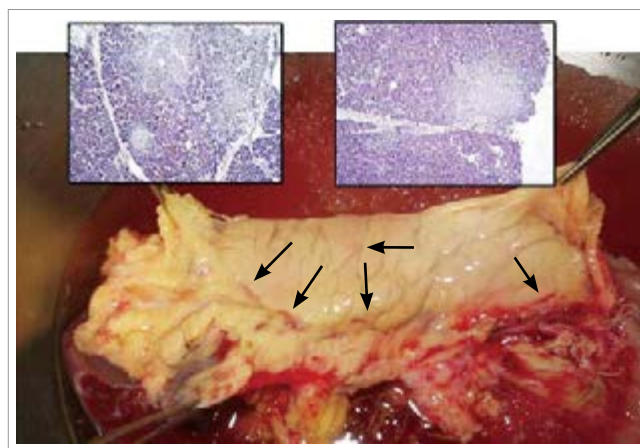


Рис. 1. ПЖ, поврежденная в ходе изъятия органов у трупа. Стрелками показаны участки травмы (гистологические препараты приведены на врезках), едва заметные на отмытой от крови ткани ПЖ. Орган не пересаживался и был отправлен на гистологическое исследование, в ходе которого обнаружен мелкоочаговый панкреонекроз. В случае пересадки ПЖ добавление реперфузионной травмы к уже существующей хирургической привело бы к возникновению тяжелого, возможно, катастрофического панкреонекроза



Рис. 2. Внешний вид нормальной ПЖ. Без достаточного опыта визуальной оценки макроскопически разница с препаратом, приведенным на рис. 1, практически незаметна. Участие в донорской операции, выполняемой обычно бригадой хирургов из разных учреждений, специалиста по ТПЖ, способного своевременно обнаружить избыточную травму органа, имеет большое значение. Этот орган пересажен, послеоперационный период протекал благополучно

Операция у реципиента начинается сразу же после проведения визуальной оценки ПЖ у донора и принятия решения об осуществлении трансплантации: выполняется срединная лапаротомия от мечевидного отростка до уровня ниже пупка. При необходимости проводят бинефрэктомию. Выделяют и подготавливают к наложению анастомозов подвздошные артерии с обеих сторон и левую наружную подвздошную вену. В корне брыжейки выделяется и подготавливается к формированию анастомоза верхняя брыжеечная вена. Трансплантат (ПДК с селезенкой) извлекается из контейнера и помещается в лоток с ледяной крошкой. Осуществляется спленэктомия трансплантата ПЖ.

На рис. 3 представлена схема проведения ТПДК и почки; на рис. 4–10 – различные этапы трансплантации. После обработки трансплантата ПЖ осуществляется реконструкция ее артерий с помощью фрагмента общей подвздошной артерии донора, взятой вместе с бифуркацией (см. рис. 4) с целью получения единого артериального ствола: формируют анастомозы селезеночной и внутренней подвздошной артерий донора по типу «конец в конец» и верхнебрыжеечной и наружной (или общей) подвздошной артерий донора по тому же типу. В 3 случаях из 15 мы столкнулись с тем, что, поскольку у донора не проводили изъятия печени, верхнебрыжеечная и селезеночная артерии трансплантата ПЖ были на общей аорталь-



Рис. 3. Схема проведения ТПДК и почки



Рис. 4. Формирование единого артериального ствола с помощью U-образной артериальной вставки, взятой у того же донора



Рис. 5. Формирование задней стенки венозного анастомоза вертикальным матрасным швом по Блелоку (воротная вена трансплантата анастомозируется с верхнебрыжеечной веной реципиента). Для предотвращения преждевременного согревания трансплантат завернут в салфетки с ледяной крошкой



Рис. 6. Формирование артериальных и венозных анастомозов, возобновление кровотока



Рис. 7. Соединение воротной вены трансплантата с верхнебрыжеечной веной реципиента



Рис. 8. Трансплантат ПЖ непосредственно перед возобновлением кровотока. Видна обескровленная двенадцатиперстная кишка трансплантата и светло-желтая ткань ПЖ



Рис. 9. Тот же трансплантат ПЖ после восстановления кровотока

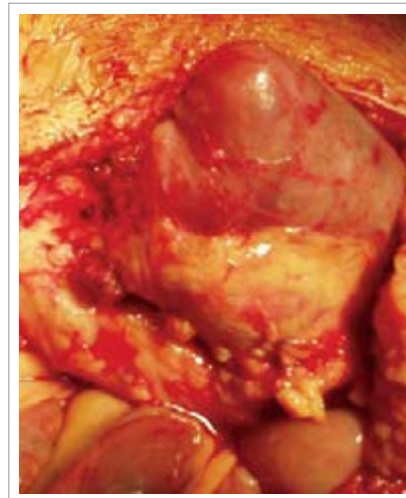


Рис. 10. Трансплантат ПЖ и двенадцатиперстная кишка, заполненная секретом ПЖ (после пуска кровотока)

ной площадке. При реваскуляризации трансплантата ПЖ сначала накладывают анастомоз воротной вены трансплантата по типу «конец в бок» переднемедиальной поверхности верхнебрыжеечной вены, заднюю губу анастомоза формируют со стороны просвета вертикальными П-образными швами по Блелоку, переднюю — обычным непрерывным обвивным швом (см. рис. 5). После этого артерия трансплантата — общая (или наружная) подвздошная артерия донора или аортальная площадка — проводится через окно в брыжейке тонкой кишки и соединяется по типу «конец в бок» с правой общей подвздошной артерией реципиента. После пуска кровотока трансплантат равномерно заполняется кровью, при этом оценивается цвет и тургор ПЖ (см. рис. 6–9). Как правило, отмечается интенсивное поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку трансплантата (см. рис. 10), в связи с чем необходимо ее разгрузить. Мы используем временное (до завершения кишечной реконструкции) наружное дренирование двенадцатиперстной кишки, что позволяет уменьшить внутрипротоковое давление в трансплантате ПЖ, которое служит одним из пусковых механизмов развития панкреонекроза трансплантата.

Отдельным этапом выполнения сочетанной трансплантации является реваскуляризация почечного аллотрансплантата, которая может выполняться как до, так и после включения в кровоток ПЖ. Решение о порядке проведения имплантации принимается индивидуально в зависимости от ряда обстоятельств. В случае если числа хирургов достаточно для того, чтобы одновременно выполнять имплантацию почки и экстракорпоральную подготовку трансплантата ПЖ (что занимает от 1 до 4 ч), в первую очередь осуществляют трансплантацию почки. При ограниченном числе хирургов сначала должна быть выполнена реваскуляризация ПЖ в целях максимального сокращения продолжительности ее консервации.

Артериальную реконструкцию почечного трансплантата осуществляют по любой из известных методик. Артерия трансплантата соединяется с внутренней, наружной или общей подвздошной артерией либо с аортой. Выбор уровня используемой артерии реципиента в первую очередь зависит от степени атеросклеротических изменений стенки сосудов реципиента, часто сопровождающих СД. При равных условиях мы отдаем предпочтение анастомозам артерии трансплантата с внутренней подвздошной артерией по типу «конец в конец».

Венозный отток осуществляется путем формирования анастомоза вены почечного трансплантата с переднемедиальной поверхностью левой наружной подвздошной вены по типу «конец в бок».

После реваскуляризации обоих трансплантатов (почки и ПЖ) необходимо восстановить пассаж мочи, что позволяет анестезиологам более точно корректировать водно-электролитный баланс во вре-

мя операции. При отсутствии урологической патологии у реципиента необходимо использовать нативный мочеточник [29, 30]. Мочеточник трансплантата резецируется у лоханки и формируется анастомоз нативного мочеточника и лоханки трансплантата.

Последним этапом операции является проведение кишечной реконструкции. Для восстановления пассажа панкреатического сока от трансплантата ПЖ чаще всего используем отключенную по Roux тощую кишку. Лишь в 1 случае применяли петлю тощей кишки с межикишечным соустьем. Дуоденоюно- и межикишечный анастомозы формируют двумя рядами викриловых швов.

Операция заканчивается дренированием забрюшинного пространства (с обеих сторон) и брюшной полости.

Через 1 ч после осуществления реперфузии почечного трансплантата пациенту проводят сеанс плазмафереза с удалением 1–1,5 объема циркулирующей плазмы, определяемого по весу и гематокриту больного. Плазмаферез выполняют с целью снижения степени тяжести реперфузионного повреждения почечного трансплантата.

Пациент Г., 32 лет, поступил в отделение трансплантации почки РНЦХ РАМН с диагнозом: СД 1-го типа; ХПН в исходе диабетической нефропатии; диабетическая ретинопатия и ангиопатия; программный гемодиализ.

Из анамнеза: болен с 13-летнего возраста, наблюдение у эндокринолога нерегулярное, в последние 4 года — значительное ухудшение состояния с развитием ХПН. В марте 2004 г. резкое ухудшение состояния. Госпитализирован в отделение трансплантации почки РНЦХ РАМН для достижения стабилизации состояния, подбора индивидуального ритма экстракорпоральной детоксикации и проведения обследования по программе трансплантации почки и ПЖ в качестве возможного реципиента. Группа крови A(II), Rh положительный.

ТПДК и почки проведена 25.10.2005 г. Донор — мужчина в возрасте 41 года, погибший от черепно-мозговой травмы, полученной в результате эпилептического припадка. Смерть мозга установлена через 32 ч наблюдения в отделении интенсивной терапии. Несовместимость по HLA: b8, b15. Перекрестная проба отрицательная. Операция у донора выполнялась одновременно 2 бригадами по описанной выше методике. В то время как бригада кардиохирургов подготавливала к эксплантации сердце, бригада абдоминальных хирургов выделила и подготовила к канюляции брюшную аорту и верхнюю брыжеечную вену. Вскрыта сальниковая сумка, проведена визуальная оценка ПЖ — железа бледно-розового цвета, обычных размеров, отека парапанкреатической клетчатки нет. Принято решение о выполнении больного ТПЖ. Проведены мобилизация печени и частичная мобилизация ПЖ. После пережатия аорты на уровне ножек диафрагмы осуществлялась перфузия органов брюшной полости раствором Кустодиол — 6 л в аорту и 15 — в верхнебрыжее-

ечную вену. После завершения перфузии воротная вена пересечена посередине с целью обеспечить удобство формирования анастомозов как при трансплантации печени, так и при ТПДК. Селезеночная артерия перевязана у места отхождения от чревного ствола и отсечена, верхнебрыжеечная — пересечена у аорты. Нижняя полая вена пересечена выше печени — на уровне диафрагмы, ниже печени — над почечными венами. Печень удалена. Закончена мобилизация двенадцатиперстной кишки и селезенки. Брыжеечные сосуды пересечены у нижнего края ПЖ. Пилорический отдел желудка и тощая кишка у связки Трейца прошиты аппаратом УКЛ-60 и пересечены. ПДК вместе с селезенкой удалены. Мобилизованы и удалены почки с фрагментами аорты и нижней полой вены. Выделены и удалены обе общие подвздошные артерии вместе с бифуркацией (для последующего использования при артериальной реконструкции трансплантатов): правая упакована в контейнер вместе с печенью, левая — вместе с ПДК.

Операция у реципиента была начата сразу же после визуальной оценки ПЖ у донора и принятия решения о проведении трансплантации: выполнена срединная лапаротомия, удалены обе почки. Выделены и подготовлены к наложению анастомозов подвздошные артерии с обеих сторон и левая наружная подвздошная вена. В корне брыжейки выделена и подготовлена к формированию анастомоза верхняя брыжеечная вена. Трансплантат (ПДК с селезенкой) извлечен из контейнера и помещен в лоток с ледяной крошкой. Выполнена спленэктомия трансплантата. Проведена артериальная реконструкция артерий трансплантата с помощью фрагмента общей подвздошной артерии донора, взятой вместе с бифуркацией, с целью получения единого артериального ствола: выполнены анастомозы селезеночной и внутренней подвздошной артерий донора по типу «конiec в конiec» и верхнебрыжеечной и наружной подвздошной артерий донора по тому же типу. Сформированы анастомозы: воротная вена трансплантата по типу «конiec в конiec» переднемедиальной поверхности верхнебрыжеечной вены, артерия трансплантата (общая подвздошная артерия донора) проведена через отверстие в брыжейке тонкой кишки и соединена по типу «конiec в конiec» с правой общей подвздошной артерией реципиента (см. рис. 6, 7). После пуска кровотока трансплантат равномерно заполнился кровью, окрасился в розовый цвет, тургор удовлетворительный. Отмечено интенсивное поступление панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку трансплантата (см. рис. 10).

Артерия почечного трансплантата (правая почка) соединена по типу «конiec в конiec» с левой внутренней подвздошной артерией, вена трансплантата — «конiec в конiec» переднемедиальной поверхности наружной подвздошной вены. После пуска кровотока трансплантат равномерно заполнился кровью, окрасился в розовый цвет, тургор удовлетворительный. Мочеотделение на столе удовлетворительное. Проба Хьюма положительная.

Сформирован двухрядный анастомоз тонкой кишки реципиента и двенадцатиперстной — трансплантата по типу «бок в бок» с отступом от связки Трейца на 70 см. В 40 см от анастомоза в проксимальном и дистальном направлении посредством 2 рядов викриловых швов наложен межкишечный анастомоз.

Мочеточник трансплантата отсечен у лоханки, сформирован анастомоз нативного мочеточника и лоханки трансплантата. Наше предпочтение по использованию нативного мочеточника для отведения мочи от почечного аллотрансплантата обосновано в литературе.

Срок консервации ПДК — 4 ч 35 мин, почечного трансплантата — 6 ч 42 мин.

В послеоперационном периоде у больного имели место клиничко-лабораторные признаки панкреатита. Проводили инфузионную терапию, осуществляли переливание эритроцитной массы, плазмы, альбумина, применяли контрикал в дозе 600 тыс. ЕД/сут, октреотид — 0,1 мг 3 раза в сутки.

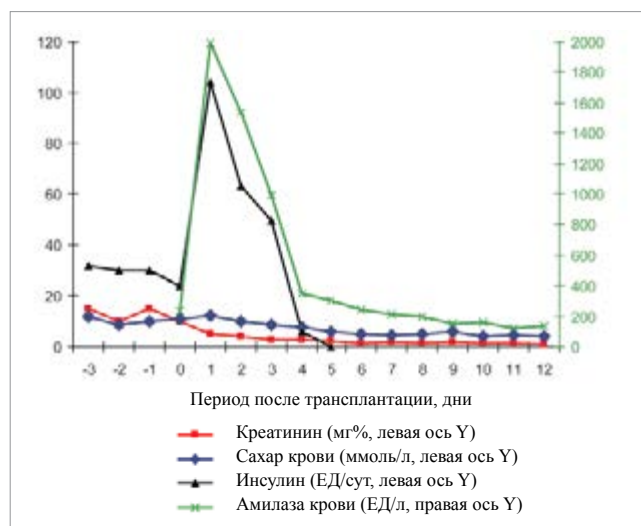


Рис. 11. Динамика лабораторных показателей и суточной дозы инсулина после трансплантации

На рис. 11 показано, что до операции пациент получал суммарно около 30 ЕД инсулина в сутки. В раннем послеоперационном периоде проводилась постоянная внутривенная инфузия простого инсулина под контролем сахара крови с постепенным снижением его дозы. На 4-е сутки после операции инсулин отменен и далее в коррекции глюкозы крови пациент не нуждался. Панкреатическая амилаза снизилась до нормальных значений на 8-е сутки.

В первые сутки после выполнения трансплантации пациент выделил 7,4 л мочи. Снижение креатинина крови до субнормального уровня отмечено на вторые сутки. В качестве индукции иммуносупрессивной терапии больной получил зенапакс под контролем CD25-лимфоцитов на —1, 0, 2, 13 и 44-е сутки в суммарной дозе 600 мг, и АТГ — 1000 мг (600 мг в день 0 и 400 — в день 1). Сандиммун применялся с первых суток, в те-

чение 3 дней внутривенно, затем внутрь (целевая концентрация через 3 ч после приема 750–850 нг/мл). Начиная с 6-х суток назначен селлсепт в дозе 2 г/сут. С первых суток в течение 3 нед больной получал цимевен в дозе 375 мг/сут (в первую неделю по 750 мг).

На 10-е сутки после выполнения операции появились субфебрилитет, лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг, сформировались жидкостные образования брюшной полости, расположенные главным образом под передней брюшной стенкой: первое — по правому латеральному каналу, второе было ограничено сверху поперечно-ободочной кишкой, а справа — медиальной поверхностью донорской ПЖ. Под ультразвуковым контролем полости пунктированы и дренированы. После дренирования жидкостных образований зафиксировано снижение температуры тела, уменьшение лейкоцитоза и нейтрофильного сдвига. Дренажи были удалены через 2 нед.

Через 1,5 мес после выполнения операции наступило выздоровление. При ультразвуковом исследо-

вании (УЗИ) в правом мезогастрii визуализируется трансплантат ПЖ с размерами головки 3х2,6х2,4 см, тела — 1,9 см, хвоста — 2,1 см. При цветном доплеровском картировании (ЦДК) кровотоки на верхнебрыжеечной артерии имели следующие характеристики: V_{sis} (систолическая скорость) — 0,23 м/с, V_{diast} (диастолическая скорость) — 0,08 м/с, R_i (резистивный индекс) — 0,62; на артерии паренхимы железы — 0,21; 0,09 и 0,58 соответственно (рис. 12, 13). Кровотоки и размеры почечного трансплантата в пределах нормы (рис. 14).

При выписке выполнена спиральная компьютерная томография (КТ) с объемной реконструкцией изображения (рис. 15, 16), на которой отчетливо видны контрастированные верхнебрыжеечная и селезеночная артерии трансплантата ПЖ, анастомозированные с общей подвздошной артерией справа и почечный трансплантат слева. В обоих трансплантатах отмечено удовлетворительное накопление контрастного вещества.

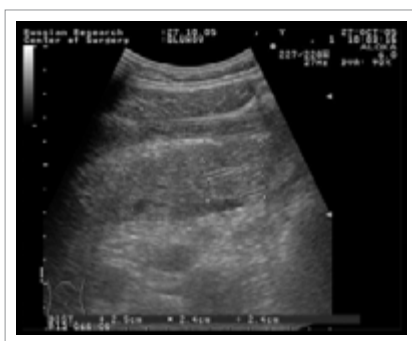


Рис. 12. УЗИ трансплантата ПЖ



Рис. 13. ЦДК трансплантата ПЖ



Рис. 14. ЦДК почечного трансплантата



Рис. 15. Контрастирование трансплантатов ПЖ (А) и почки (В)



Рис. 16. Контрастирование артерии почечного трансплантата (С) и трансплантата ПЖ (А — верхнебрыжеечная, В — селезеночная артерии)

Через 4 года после проведения операции состояние и самочувствие пациента остаются удовлетворительными. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст., принимаемые медикаменты: сандиммун — 200 мг/сут, селлсепт — 2 г/сут, преднизолон 5 мг через день, рантидин — 150 мг/сут. Анализ крови: гемоглобин — 147 г/л, лейкоциты — $6,7 \times 10^9$ /л, эритроциты — 3, палочкоядерные — 7, сегментоядерные — 52, лимфоциты — 32, моноциты — 6. Биохимический анализ крови: билирубин — 10,2 мкмоль/л, белок общий — 66 г/л, глюкоза — 5,1 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза — 28, аланинаминотрансфераза — 18, амилаза — 166 ЕД/л, гликозилированный гемоглобин — 5,9%.

Проба Реберга: мочевина крови — 36 мг%; мочевины в моче — 813 мг%; креатинин крови — 1 мг%; креатинин в моче — 76 мг%; минутный диурез — 2,22 мл; фильтрация по эндогенному креатинину — 168,7 мл/мин.; Na^+ крови — 145 ммоль/л; Na^+ в моче — 82,3 ммоль/л; K^+ крови — 4,1 ммоль/л; K^+ в моче — 18,6 ммоль/л, глюкоза крови — 84 мг%. Анализ мочи — без патологии, протеинурия — 134 мг/сут.

Тест на определение толерантности к глюкозе: натощак сахар крови — 4,9 ммоль/л, после сахарной нагрузки через 1 ч — 9,6 ммоль/л и через 2 ч — 4,8 ммоль/л.

Первичная функция трансплантатов

Анализ первичной функции пересаженных органов после осуществления комбинированной ТПДК и почки проведен нами по результатам 15 первых трансплантаций (всего в период с октября 2005 г. по январь 2010 г. нами выполнена 21 операция).

Из 15 пациентов первичная функция обоих трансплантатов отмечена у 11 (73%).

У 3 (20 %) пациентов была отсроченная функция почечного трансплантата, из них 1 больная умерла на 8-е сутки, у второй трансплантат ПЖ был удален через 2 ч после выполнения реперфузии, а почечная функция восстановилась на 19-е сутки. У 3-й пациентки была нормальная функция трансплантата ПЖ и отсроченная — почечного аллотрансплантата; трансплантат ПЖ она потеряла на 7-е сутки в результате развившегося тромбоза воротной вены трансплантата, почечная функция восстановилась на 25-е сутки.

У 1 больного после операции отмечены первичная функция почечного трансплантата и отсроченная — трансплантата ПЖ. В раннем послеоперационном периоде этому пациенту проводили постоянную внутривенную инфузию инсулина под контролем сахара крови с постепенным снижением дозы. На 4-е сутки после выполнения операции инсулин был отменен и далее в коррекции глюкозы крови больной не нуждался.

В ближайшем послеоперационном периоде необходимо осуществление мониторинга следующих лабораторных показателей: глюкоза крови, α -амилаза, панкреатическая амилаза, креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и суточная протеинурия. На рис. 17 представлена динамика изменений

этих показателей в течение первых 14 сут у 15 пациентов после выполнения им сочетанной ТПЖ и почки.

Сразу после операции отмечается снижение уров-

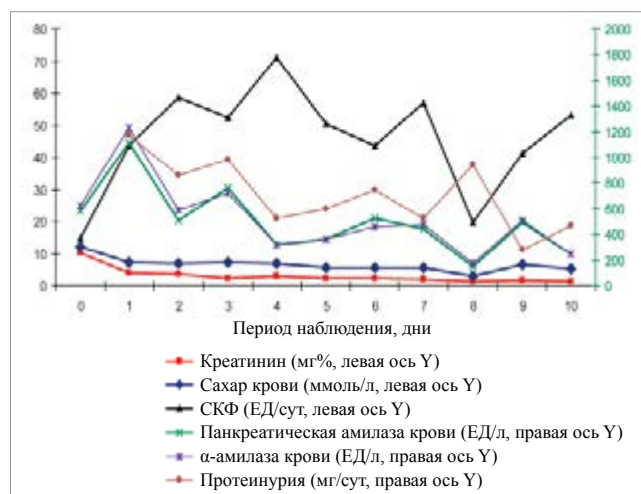


Рис. 17. Динамика лабораторных показателей у первых 15 пациентов после выполнения сочетанной ТПЖ и почки

ней сахара крови и креатинина; нормальные значения достигаются к 10-м суткам. По мере восстановления функции почечного аллотрансплантата происходит увеличение СКФ. Динамика уровня панкреатической и α -амилазы обратна: пик активности ферментов приходится на первые сутки (около 1400 ЕД/л), а ее снижение происходит к 7-м суткам. Однако на 8-е сутки наблюдается непродолжительный подъем этих показателей, после чего они приходят к норме. Возможно, это объясняется тем, что на 7-е сутки прекращалось введение препаратов, угнетающих внешнесекреторную активность ПЖ и ингибиторов протеолитических ферментов. Полное восстановление функций почечного трансплантата и трансплантата ПЖ приходится на 14-е сутки.

Важным методом динамического контроля за возможным развитием патологического процесса в трансплантатах ПЖ и почки является ультразвуковое доплеровское картирование (УЗДК). При этом необходимо наблюдение за следующими параметрами:

- трансплантат ПЖ — размеры, диаметр главного панкреатического протока, линейные скорости кровотока и индекса резистивности по верхнебрыжеечной и селезеночной артериям, а также скорости кровотока по воротной и селезеночной венам;

- почечный аллотрансплантат — толщина почки и ее коркового слоя, линейные скорости кровотока и индекс резистивности на артерии трансплантата, междолевых и дуговых артериях.

На рис. 18 отражена динамика размеров и кровотоков трансплантата ПЖ в ранние сроки после проведения трансплантации у первых 15 реципиентов.

Размеры трансплантата ПЖ увеличиваются на вторые сутки после операции и приходят в норму лишь

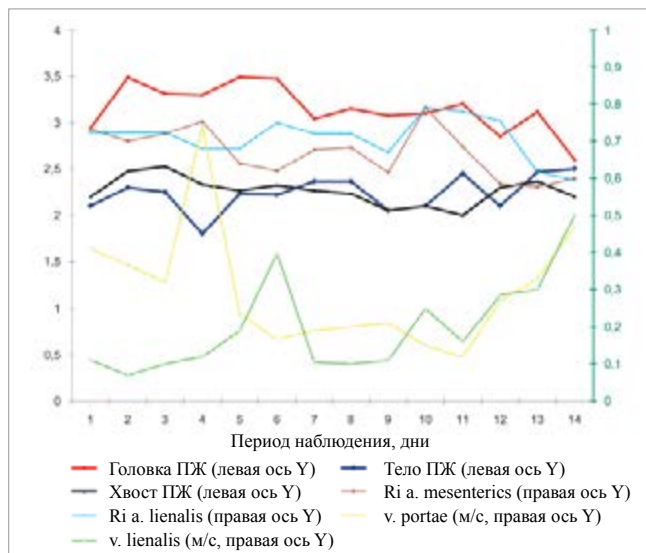


Рис. 18. Динамика ультразвуковых показателей трансплантата ПЖ в течение 14 сут после выполнения операции у первых 15 реципиентов

к 14-м суткам. Более отчетливо это видно по размерам головки ПЖ. Размеры же тела и хвоста остаются более или менее стабильными на всем протяжении этого периода. Рассматривая кривые, отражающие резистивные индексы, можно отметить их достаточно высокий уровень в течение первых 2 нед и нормализацию к концу этого периода. Высокий уровень резистивного индекса отражает высокую линейную скорость кровотока в систолу и низкую — в диастолу. Связано это с нарастанием в трансплантате к 5-м суткам инфильтративно-воспалительных изменений, которые ухудшают его васкуляризацию. Более четко это видно по показателям, отражающим венозный отток по воротной и селезеночной венам. На рис. 18 видно, что наиболее низкий кровоток приходится на 5–11-е сутки после осуществления операции на воротной и на 7–11-е — на селезеночной венах. Именно в эти промежутки времени высока вероятность развития наиболее серьезного осложнения — тромбоза вен трансплантата, что часто приводит к его потере.

Изменение ультразвуковых характеристик почечного трансплантата в течение первых 2 нед после операции не отличалось от таковых при изолированной трансплантации почки и заключалось в нарастании толщины почки к концу первой недели после выполнения трансплантации и пропорциональном росте индексов резистивности на всех уровнях, что трактуется нами как проявление реперфузионной травмы (рис. 19).

Послеоперационное ведение больных, перенесших сочетанную ТПЖ и почки

Основными задачами в применении средств, обеспечивающих конечный результат, являлись:

- снижение ферментативной активности и внешнесекреторной функции ПЖ;
- борьба с ферментной токсемией и водно-электролитными нарушениями;

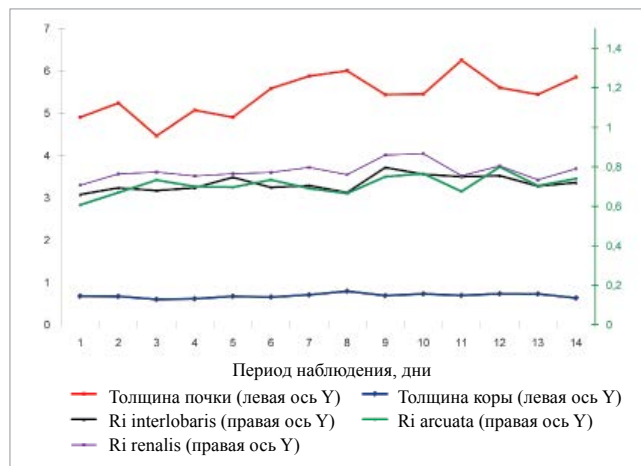


Рис. 19. Динамика ультразвуковых показателей почечного аллотрансплантата в течение 14 сут после выполнения трансплантации у первых 15 реципиентов

- снижение давления во внутрипротоковой системе ПЖ посредством восстановления оттока;
- устранение микроциркуляторных нарушений и связанных с ними осложнений;
- предупреждение развития гнойных осложнений;
- иммуносупрессивная терапия;
- профилактика вирусной инфекции.

С целью снижения внешнесекреторной функции ПЖ и снижения активности панкреатических ферментов мы применяли следующие методы: голод, постоянное зондирование желудка, применение H_2 -блокаторов, сандостатина. Голод и постоянное зондирование желудка — наиболее простые и доступные средства, применяемые нами практически у всех больных.

Основным препаратом, позволяющим уменьшить активность внешнесекреторной функции ПЖ, является синтетический аналог гормона соматостатина октреотид (сандостатин). Данный препарат занимает одно из ведущих мест в патогенетическом лечении острого панкреатита. Использование сандостатина начинается еще на этапе выполнения операции у донора (0,1 мг за 30 мин до разреза). В той же дозировке препарат вводится реципиенту перед осуществлением реперфузии ПЖ. Доза препарата варьировала от 0,3 до 1,8 мг/сут в зависимости от тяжести течения панкреонекроза трансплантата ПЖ. Распространенность панкреонекроза предварительно можно оценить визуально уже к концу проведения операции. Длительность терапии сандостатином после операции составляла от 5 до 7 дней.

Возможности снижения активности ферментов ПЖ появились относительно давно. В конце 60-х годов XX в. большие надежды в этом плане связывали с появлением ингибиторов протеаз. Однако по мере накопления опыта их применения и проведения дальнейших исследований было установлено, что при ис-

пользовании обычных дозировок ингибиторы протеаз оказывают свое воздействие только на активность протеаз в сыворотке крови и практически никак не влияют на активные протеазы в ткани ПЖ. Небольшое снижение протеолитической активности в ткани ПЖ может быть достигнуто только при использовании доз ингибиторов, во много раз превышающих терапевтические. В связи с этим данная группа препаратов применялась и применяется сегодня лишь для снижения уровня ферментемии. Мы не исключаем использования этих препаратов из общего комплекса лечебных мероприятий, поскольку они достаточно эффективны. Всем пациентам применение антиферментных препаратов было включено в комплекс лечебных мероприятий. Введение этих препаратов проводится в виде постоянной инфузии в дозе от 1 до 3 млн ЕД/сут, начиная с момента включения в кровоток ПЖ, и продолжается в течение 5–7 дней после выполнения операции в зависимости от тяжести течения панкреонекроза трансплантата ПЖ.

Для борьбы с водно-электролитными нарушениями используют большие дозы различных солевых растворов, проводят трансфузии альбумина и свежзамороженной плазмы.

Для профилактики инфекционных осложнений реципиенту перед разрезом вводится внутривенно однократно 10 мг/кг ванкомицина и 25 мг/кг клафорана. Перед вскрытием просвета кишки пациенту вводится 500 мг метронидазола. В дальнейшем продолжается введение клафорана и метронидазола. Эту комбинацию антибактериальных препаратов используют в течение 14 сут. При развитии гнойно-септических осложнений, панкреонекроза трансплантированной ПЖ осуществляют замену клафорана на один из препаратов резерва, к которым относят абактал, ципрофлоксацин или тиенам.

Антикоагулянты для профилактики развития тромбоза воротной или селезеночной вены трансплантата ПЖ используют только при выраженном панкреатите, когда, по данным УЗИ, отмечается увеличение размеров трансплантата и замедление линейной скорости кровотока по венам трансплантата.

Проведение иммуносупрессивной терапии после трансплантации направлено на создание условий для возможно более длительного и эффективного функционирования трансплантированных ПЖ и почки.

Иммуносупрессия начинается за 1 ч до начала операции. Анти-Т-лимфоцитарные препараты (АТГ фрезениус, тимоглобулин, кэмпас) в фазе индукции назначают с иммуносупрессивной целью, а также для уменьшения нефротоксического действия циклоспорина А. При использовании АТГ фрезениус его начальная доза составляет 2–3 мг/кг. В дальнейшем доза АТГ подбирается таким образом, чтобы поддерживать уровень лимфоцитов крови < 100 в мм^3 или Т-лимфоцитов (CD3) < 50 в мм^3 . Лечение АТГ продолжается в течение последующих 6 дней в той же

дозе. Показаниями к досрочному прекращению терапии служат падение уровня тромбоцитов в периферической крови $< 80\,000/\text{мм}^3$, нейтропения $< 2000/\text{мм}^3$ или развитие вирусной инфекции. Мы применяли АТГ у 10 больных, средняя курсовая доза составила $988,9 \pm 410,6$ мг. У 12 пациентов в качестве индукции иммуносупрессивной терапии использовали 3-кратное введение кэмпаса (перед операцией, во время проведения плазмафереза и после его завершения, а также на 4-е сутки после операции) в дозе 30 мг на 1 введение, а во время плазмафереза — в виде постоянной инфузии, со скоростью, компенсирующей удаление препарата.

Кэмпас (алемтузумаб) — гуманизированные CD52-специфические моноклональные антитела. Препарат способен не только уничтожить Т- и В-лимфоциты, но также привести к значительному снижению числа мезенхимальных клеток — основных медиаторов костимуляторного сигнала. Через 2–3 нед после введения кэмпаса наблюдается значительное снижение числа мезенхимальных клеток, что может способствовать развитию донорспецифической толерантности. Кэмпас применен у 12 пациентов.

Проведение стероидной терапии также начинается в ходе операции с внутривенного введения метилпреднизолона в суммарной дозе $150 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела. Препарат продолжают вводить в той же дозе после осуществления плазмафереза в последующие дни, пока пациент не начнет принимать препараты внутрь. Стероиды в таблетках назначаются на 4–5-е сутки после операции в дозе $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ (но не более 80 мг) в сутки в 2 приема с последующим постепенным снижением дозы до $7,5 \text{ мг}/\text{м}^2$ к концу 2-го месяца после выполнения операции. Применение поддерживающей дозы стероидов сохраняется и в дальнейшем. Данная схема использована у 4 из 22 пациентов. У остальных 18 больных применяли преднизолон с быстрой его отменой в течение 2 нед после операции (после достижения целевой концентрации кальциневринового ингибитора). Отмена стероидов связана в первую очередь с побочным диабетогенным действием этой группы препаратов.

Лечение кальциневриновыми ингибиторами — циклоспорином А (сандиммун неорал) начинается сразу после операции при условии сохранения первичной функции почечного трансплантата. В связи с нежелательностью использования перорального циклоспорина А в том случае, когда при ТПЖ проводится кишечная реконструкция, предпочтение отдается внутривенному введению препарата продолжительностью около 5 дней с дальнейшим переходом на пероральный его прием. В первые сутки препарат вводят в дозе 1–2 мг/кг при поддержании его концентрации около 400 нг/мл. На 5–6-е сутки, после восстановления пассажа, циклоспорин применяли перорально в дозе 6 мг/кг массы тела 2 раза в день:

утром и вечером. Дозу препарата контролируют с учетом концентрации его в крови через 3 ч после приема. Терапевтический уровень концентрации циклоспорина А через 3 ч после приема зависит от срока, прошедшего после пересадки. До 10-го дня после выполнении операции она поддерживается на уровне 850–1250 нг/мл, с 10-го по 30-й день — 750–850, после 30-го дня — 500–750, после года — около 400 нг/мл.

Третьим компонентом иммуносупрессии являются микофенолаты (селлсепт, майфортик). Они обладают выраженной иммуносупрессивной активностью, не нефро- и не панкреатотоксичны. Благодаря блокировке пролиферации клеток микофенолаты способствуют снижению числа эпизодов острого отторжения. К сожалению, эти препараты обладают миело- и гастроинтестинальной токсичностью. Кроме того, недостаточно изучен вопрос о взаимосвязи между использованием микофенолатов и увеличением частоты развития лимфопролиферативных заболеваний и вирусных инфекций в отдаленном послеоперационном периоде. Селлсепт назначается в дозе 600 мг/м² поверхности тела 2 раза в день, т.е. 1200 мг/м²/сут. Майфортик применяют в дозе 432 мг/м² поверхности тела 2 раза в день, т.е. 864 мг/м²/сут.

В связи с тем что у всех пациентов была использована индукция иммуносупрессии АТГ или кэмпасом, при которой происходит существенное снижение противовирусного иммунитета, больным в обязательном порядке проводили профилактику ЦМВ-инфекции ганцикловиром в дозе 5 мг/кг в течение 3 нед.

Послеоперационные осложнения и летальность после выполнения сочетанной ТПЖ и почки

Послеоперационная летальность первых 15 комбинированных трансплантаций составила 26,7% (умерли 4 пациентки).

Пациентка М., 34 лет, поступила в отделение трансплантации почки РНЦХ РАМН с диагнозом: СД 1-го типа, диабетическая нефропатия, терминальная стадия ХПН. Проведен программный гемодиализ.

Трансплантация выполнена 18.10.2006 г. Ранний послеоперационный период осложнился развитием кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Пациентке выполнена релапаротомия с ликвидацией источника кровотечения и формированием неодуоденоюанастомоза в первые сутки после осуществления трансплантации 19.10.2006 г.

В отделении проводили терапию, направленную на коррекцию водно-электролитного баланса, антибактериальное, комплексное лечение панкреатита, включавшее применение сандостатина, ингибиторов протеаз, гемотрансфузии и переливание плазмы. В течение первых 2 сут после операции у пациентки отмечены восстановление функции почечного аллотрансплантата с увеличением диуреза до 150 мл/ч, удовлетворительная функция трансплантата ПЖ. Со вторых суток после

операции наблюдалось нарастание дыхательной недостаточности, расцененное как отек легких. Пациентке начато проведение гемодиализа с ультрафильтрацией. В течение последующих 3 сут при ежедневном осуществлении диализа удалено 7 л жидкости, что привело к улучшению рентгенологической картины в легких, но сопровождалось снижением диуреза и наступлением острой почечной недостаточности трансплантата вследствие острого развития канальцевого некроза.

На 4-е сутки после выполнения трансплантации во время сеанса гемодиализа у пациентки произошла тяжелая декомпенсация дыхательной недостаточности (обтурационный ателектаз слева), потребовавшая ее перевода в отделение реанимации. Больной были проведены интубация трахеи и санационная бронхоскопия, что способствовало восстановлению у нее функции левого легкого и нормализации газообмена.

Нормогликемия сохранялась до 24.10.2006 г. включительно. В ночь с 24 на 25.10.2006 г. отмечено повышение уровня глюкозы крови до 18,5 ммоль/л. При выполнении через 7 ч УЗИ органов брюшной полости обнаружено отсутствие кровотока в трансплантате ПЖ. Для уточнения диагноза выполнена КТ, по данным которой у пациентки диагностирован нисходящий тромбоз воротной вены трансплантата и стеноз устья левой внутренней подвздошной артерии, вызванный образованием атеросклеротической бляшки.

Больная в экстренном порядке оперирована 25.10.2006 г. Выполнено удаление трансплантата ПЖ, проведена реконструкция артериального притока трансплантированной почки.

После операции пациентка была переведена в отделение реанимации, где 26.10.2006 г. в 7ч 55 мин у нее произошла остановка сердца.

На клиническом примере показано, что после выполнения операции у больной развилось сразу несколько осложнений, которые привели к потере трансплантата ПЖ, проведению повторной операции и в конечном итоге — к смерти пациентки. В первую очередь это вызвано возникновением кровотечения из дуоденоюанастомоза. После выполнения повторной операции резкое снижение диуреза привело к развитию гиперволемии и дыхательной недостаточности, что послужило поводом для проведения гемодиализа с ультрафильтрацией. На фоне этого у больной развился тромбоз воротной вены трансплантата, в результате чего трансплантат был удален. Несмотря на тяжесть состояния, с учетом обеднения кровотока в почечном аллотрансплантате при УЗИ, а также данных КТ (стеноз артерии трансплантата, вызванный образованием атеросклеротической бляшки) объем операции был расширен — выполнена резекция артерии трансплантата с атеросклеротической бляшкой с последующей реконструкцией артерии.

У 2 пациентов функция ПЖ была утрачена: в 1 случае это произошло после осуществления корпорикаудальной резекции трансплантата по пово-

ду полного панкреатического свища через 6 мес после выполнения трансплантации, в другом — уже через 1 ч после проведения реперфузии по причине развития тотального панкреонекроза (рис. 20). В сроки около года после осуществления комбинированной трансплантации последней пациентке выполнена изолированная ТПДК. При этом почечный трансплантат обоих пациентов функционировал удовлетворительно.

Хирургические осложнения после выполнения сочетанной ТПЖ и почки развились у 5 (33,3%) пациентов (табл. 3).

Все осложнения были связаны с развитием панкреонекроза трансплантата ПЖ. Возникновение панкреатогенного перитонита зафиксировано у 2 больных. В 1 случае пациент перенес релапаротомию по поводу возникшего из невыявленного источника кровотечения уже в ближайшем послеоперационном периоде, а в последующем — санационную релапаротомию по поводу развития панкреатогенного перито-

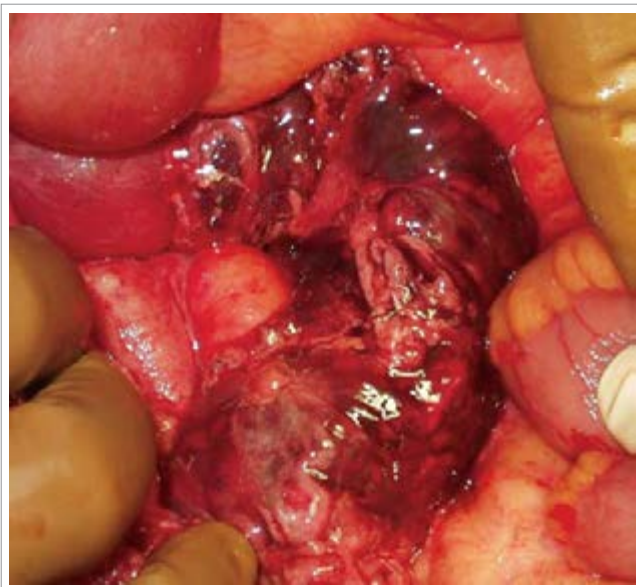


Рис. 20. Тотальный панкреонекроз, развившийся через 1 ч после осуществления реперфузии

Таблица 3. Послеоперационные осложнения

Осложнение	Число больных (n=15)	
	абс	%
Абсцесс брюшной полости	1	6,7
Панкреатогенный перитонит	2	13,4
Тромбоз воротной вены	2	13,4
Внутрибрюшное кровотечение	1	6,7
Панкреатический свищ	1	6,7
Всего ...	7	

нита. У другого больного сразу же после реваскуляризации трансплантата между головкой и телом ПЖ визуально был обнаружен некроз; через 14 сут после выполнения трансплантации пациент был оперирован в связи с развитием панкреатогенного перитонита. При ревизии некроз распространился на всю толщу трансплантата ПЖ, в результате чего произошла фрагментация тела и хвоста от головки ПЖ. Больному были выполнены санация, дренирование и тампонирование брюшной полости. После операции проводилась терапия, направленная на угнетение внешней секреции трансплантата ПЖ. Уровень сахара в крови при этом оставался в пределах нормы. Несмотря на проводимую терапию, по дренажу у пациента отделялось до 1,5–2 л панкреатического сока в сутки. Больной оперирован повторно. В ходе проведения операции тело и хвост были уменьшены в размерах и при интраоперационном УЗИ сосудов обнаружено отсутствие кровотока в теле и хвосте трансплантата ПЖ, что послужило поводом для выполнения корпорокаудальной резекции. После операции панкреатический свищ закрылся, однако увеличился уровень сахара в крови, что потребовало возобновления введения инсулина. Через 1 год этому пациенту была выполнена изолированная ТПДК с благоприятным исходом.

У 1 больной имела место отсроченная функция почечного трансплантата и в то же время удовлетворительная — трансплантата ПЖ. В раннем послеоперационном периоде пациентке проводился гемодиализ. На 7-е сутки после выполнения ей сочетанной ТПЖ и почки отмечен внезапный подъем уровня сахара крови до 18 ммоль/л. При ЦДК определено отсутствие кровотока по трансплантату ПЖ. Во время проведения экстренной операции выявлен тромбоз воротной вены трансплантата, попытка осуществления тромбэктомии из воротной и селезеночной вен успехом не увенчалась, и трансплантат ПЖ был удален. Функция почечного трансплантата у этой пациентки восстановилась через 1 мес после выполнения операции.

Другой случай тромбоза воротной вены трансплантата подробно описан выше.

У 1 больной трансплантат ПЖ был удален через 2 ч после осуществления его реперфузии по причине развития тяжелого реперфузионного геморрагического панкреатита, осложненного возникновением массивного диапедезного кровотечения по всей поверхности трансплантата ПЖ (см. рис. 20).

Еще у 1 пациентки развился абсцесс дугласова пространства. Больная была прооперирована: выполнены санация и дренирование малого таза.

Панкреонекроз трансплантата не включен в структуру осложнений, связанных с ТПДК, по причине того, что выполнение всех ТПЖ сопровождается развитием панкреонекроза, а осложнения возникают только в зависимости от тяжести его течения.

Заключение

Несмотря на то что попытки проведения трансплантации трупной ПЖ предпринимались в СССР и России на протяжении 20 лет, успешными эти операции стали только в последние 5 лет. По нашему мнению, главной причиной успеха является правильное ведение мультиорганного донора и согласованные действия реаниматологов, сотрудников донорской службы и хирургов-трансплантологов.

Наряду с этим следует отметить, что на протяжении последних лет программа трансплантации трупной ПЖ реализовалась в 3 институтах (РНЦХ, НИИ скорой помощи и НИИТиЮ, Москва), что свидетельствует о зрелости и постоянно растущем профессионализме сотрудников Московского городского координационного центра органного донорства. К сожалению, за пределами Москвы не отмечено даже попыток реализации подобной программы трансплантации.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина, 1994.
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудряков С.В. и др. Эпидемиология инсулинозависимого сахарного диабета. Пробл эндокринол 1998;(2):47–51.
3. Леонович С.И., Игнатович И.Н., Слука Б.А. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы в красный костный мозг в эксперименте. Белорус мед журн 2004;(1):55–7.
4. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Миленская Т.М. и др. Осложнения сахарного диабета. Руководство. Под ред. И.И. Дедова. М., 1995.
5. Earle K., Walker J., Viberti G. Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy N Engl J Med 1992;326:673–7.
6. Diabetes control and complication trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment in long term complication IDDM. N Engl J Med 1993;329:977–86.
7. Sutherland D.E.R., Moudry K.C. Clinical pancreas and islet transplantation. Transplant Proc 1987;19(1):113–20.
8. Gruessner A.C. Analysis of the International Pancreas Transplant Registry. Personal communication. February, 2001.
9. Bandello F., Vidano C., Secchi A. et al. Diabetic retinopathy after successful kidney-pancreas allotransplantation: A survey of 18 patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1991;229:315–9.
10. Bandello F., Vidano C., Secchi A. et al. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: A 20-case report. Diabetologia 1991;34:92–4.
11. Bohman S.-O., Wilczek H., Tyden G. et al. Recurrent diabetic nephropathy in renal allografts placed in diabetic patients and protective effect of simultaneous pancreas transplantation. Transplant Proc 1987;1:2290–3.
12. Otsu I., Nazawa M., Tsuchida H. et al. The point of no return in rat diabetic nephropathy: Effects of pancreas transplantation. Transplant Proc 1992;24:857–8.
13. Najarian J.S., Frey D.J., Matas A.J. et al. Renal transplantation in infants. J Med Liban 1999;47(1):7–12.
14. Шумаков В.И., Игнатенко С.Н., Петров Г.Н. и др. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным инсулинозависимым сахарным диабетом. Хирургия 1991;(7):3–8.
15. Lacy P.E. Islet transplantation in diabetes mellitus. Diabetes 1990;11(4):1–3.
16. Alejandro R., Lehmann R., Ricordi C. et al. Long term function (6 years) of islet allograft in type 1 diabetes. Diabetes 1997;46:1983–9.
17. Hering B.J., Ricordi C. Results, research priorities, and reasons for optimism: Islet transplantation for patients with type I diabetes. Graft Rev 1999;2:12–27.
18. Brandhorst D., Brandhorst H., Hering B.J. et al. Islet isolation from the pancreas of large mammals and humans: 10 years of experience. Experiment Clin Endocrinol Diabet 1995;103(Suppl 2):3–14.
19. Bertuzzi F., Grohovez F., Maffi P. et al. Successful transplantation of human islets in recipients bearing a kidney graft. Diabetologia 2002;45:77–84.
20. Ryan E.A., Lakey J., Rajotte R.V. et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. Diabetes 2001;50:710–9.
21. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A. et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 2000;27:230–8.
22. Gleidman M.I., Gold M., Whittaker J. et al. Pancreatic duct to ureter anastomosis for exocrine drainage in pancreatic transplantation. Am J Surg 1973;125:245–52.
23. Groth C.G., Lundgren G., Arner P. et al. Rejection of isolated pancreatic allograft in patients with diabetes. Surg Gynecol Obstet 1976;143:933–40.
24. Dubernard I.M., Tajara L.C.F., Lefrancois N. et al. Pancreas transplantation: result and indication. Diabetes Metab 1998;24:195–9.
25. Starzl T.E., Iwatsuki S., Shaw D.W.J. et al. Pancreaticoduodenal transplantation in humans. Surg Gynecol Obstet 1984;159:265–72.
26. Sollinger H.W., Kalyoglu M., Hoffman R.M. et al. Experience with pancreaticocystostomy in 24 consecutive pancreas transplantation. Transplant Proc 1985;17:141–3.
27. Nghien D.D., Goldman M.H., Mendez G.P., Lee H.M. Significance of vesicoureteral reflux in renal transplantation. Urology 1981;18:542–5.
28. Sutherland D.E.R., Cruessner R.W.G. Transplantation of the pancreas. Heidelberg: Springer Verlag, 2003.
29. Каабак М.М., Зокоев А.К., Морозова М.М., Ильинский И.М. Использование нативных мочеточников для восстановления мочевых путей при трансплантации почки приводит к значительному уменьшению частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии. Нефрол и диализ 2002;4(4):250–5.
30. Бабенко Н.Н., Зокоев А.К., Морозова М.М., Каабак М.М. Микроморфометрический анализ почечных аллотрансплантатов в зависимости от способа восстановления мочевых путей. Вест трансплант искусств орг 2005;(2):9–14.