

Трансплантация поджелудочной железы

Е.В. Усова¹, М.М. Каабак², А.В. Чжао¹

¹ ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва

² ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва

Контакты: Елена Викторовна Усова, lenulya2510@gmail.com

В статье приведен анализ данных литературы по проблеме трансплантации (Tx) поджелудочной железы (ПЖ). Описана история развития данного направления трансплантологии. Подробно представлены преимущества и недостатки каждого из видов Tx ПЖ, отдаленные результаты. Кратко очерчена проблема Tx островковых клеток ПЖ.

Ключевые слова: сахарный диабет, трансплантация поджелудочной железы, трансплантация почки, трупный донор, живой родственный донор.

Pancreas transplantation

E.V. Usova¹, M.M. Kaabak², A.V. Chzhao¹

¹ A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

² B.V. Petrovsky Scientific Center of Surgery, Moscow

Literature data analysis in pancreas transplantation (Tx) is represented in the article. Its history is described. Advantages and disadvantages of different Tx types and long term results are represented in detail. The problem of pancreatic islets Tx is briefly delineated.

Keywords: diabetes mellitus, pancreas transplantation, kidney transplantation, deceased donor, living donor.

Введение

В настоящее время одной из самых актуальных является проблема лечения сахарного диабета (СД) и профилактики его осложнений. Согласно данным WHO (Всемирной организации здравоохранения), СД находится на 8-м месте среди причин смертности. Число пациентов с СД в мире в 2000 г. составило 171 млн, а к 2030 г., по прогнозам, эта цифра достигнет 366 млн.

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности от диабета, а пациенты с СД умирают от данной категории заболеваний в 2–4 раза чаще по сравнению с остальной популяцией. СД оказывается основной причиной терминальной стадии хронической болезни почек во многих странах [1].

Гипергликемия служит основным фактором риска развития диабетической ретинопатии.

Трофические язвы нижних конечностей вследствие диабетической нейропатии развиваются у 15% пациентов.

Единственный радикальный метод лечения СД – это трансплантация поджелудочной железы

(Tx ПЖ). Данная операция не является жизненно необходимой, подобно Tx печени, сердца или легких, однако позволяет значительно снизить риск развития осложнений СД и существенно повысить качество жизни пациентов.

Согласно данным IPTR (International Pancreas Transplant Registry), начиная с 16 декабря 1966 г. по 31 декабря 2008 г. в мире было выполнено более 30 000 Tx ПЖ: 22 000 – в США и более 8000 – в других странах. За период 2004–2008 гг. наиболее частым видом была симультанная Tx комплекса ПЖ–почка (73%) [2] (рис. 1).

По данным IRODaT (The International Registry of Organ Donation and Transplantation), за 2009 г. лидирующее место по Tx ПЖ в мире занимают: по количеству изолированных Tx ПЖ – США (325 Tx), а в перерасчете на 1 млн населения – Великобритания (3,4); по количеству симультанных Tx комплекса ПЖ–почка – США (724 Tx), а в перерасчете на 1 млн населения – Норвегия (3,3). Таким образом, лидером по общему количеству Tx ПЖ в мире в 2009 г. является США – 1049 Tx, а в перерасчете на 1 млн населения – Норвегия – 6,6.

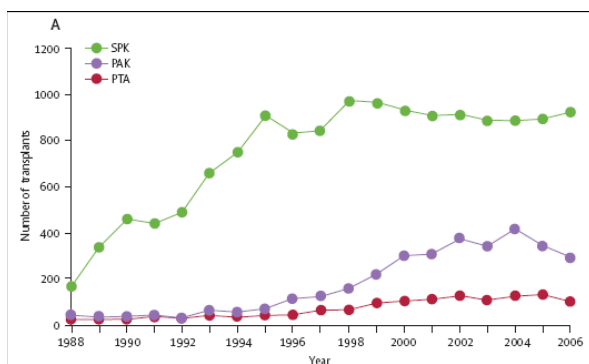


Рис. 1. По вертикали – количество Тх, по горизонтали – год. SPK – симульная Тх комплекса ПЖ–почка, PAK – Тх ПЖ после Тх почки, PTA – изолированная Тх ПЖ

Исторический аспект

Экспериментальные исследования по Тх ПЖ начались задолго до открытия инсулина. В 1891 г. была выполнена аутопересадка фрагментов ПЖ под кожу собаке после панкреатэктомии [3]. Дальнейшие эксперименты по Тх ПЖ в селезенку не увенчались успехом из-за некроза трансплантата. Первая ксенотрансплантация ПЖ была выполнена в 1893 г. в Лондоне: 15-летнему мальчику была подкожно имплантирована ПЖ овцы. Операция была проведена через 20 минут после смерти животного. Реципиент умер спустя 3 суток после оперативного вмешательства в состоянии диабетической комы. Тогда же P.W. Williams, который выполнил данную операцию, высказал мнение о том, что Тх должна быть проведена от живого донора [4]. В 1916 г. 2 пациентам была осуществлена Тх тонких срезов ПЖ человека, однако наступило их полное рассасывание.

Первая в мире успешная Тх ПЖ была выполнена 17 декабря 1966 г. в Миннеаполисе. W. Kelly и R. Lillehei провели симульную Тх сегмента ПЖ с лигированием панкреатического протока и почки от трупного донора 28-летней пациентке с СД 1-го типа и диабетической нефропатией [5].

В том же году R. Lillehei пересадил 32-летнему реципиенту панкреатодуоденальный комплекс экстраперитонеально в левую подвздошную ямку [5].

M. Gliedman из Montefiore Hospital в Нью-Йорке 24 ноября 1971 г. впервые использовал нативный мочеточник для отведения секрета ПЖ при ее Тх [6]. В 1973 г. F. Merkel сообщил о сегментарной изолированной Тх ПЖ с наложением дуоденоэнтероанастомоза «конец в бок» [7].

В 1978 г. J. Dubernard et al. сообщили о технике пломбировки панкреатического протока неопреном (синтетический полимер) при Тх сегмента ПЖ.

В 1983 г. H. Sollinger из Университета Wisconsin описал технику дренирования трансплантированного сегмента ПЖ в мочевой пузырь, которая в дальнейшем стала наиболее распространенной техникой отведения панкреатического секрета [8].

В последующие годы D. Nghiem и R. Corry представили хорошие результаты трансплантации панкреатодуоденального комплекса с наложением дуоденоцистоанастомоза [9].

В 1984 г. T. Starzl et al. модифицировали технику тонкокишечного дренирования панкреатодуоденального трансплантата, описанную R. Lillehei [10].

В период с середины 80-х до середины 90-х гг. наиболее распространенным методом отведения панкреатического секрета в мире было дренирование через мочевой пузырь. Причиной тому является возможность мониторинга активности амилазы мочи как неспецифического маркера отторжения.

Однако позднее, в 1990-х гг., снова начали применять тонкокишечное дренирование, в особенности при симульной Тх комплекса ПЖ–почка. Энтеральное дренирование является более физиологичным для отведения секрета, а прогресс в развитии антимикробной и иммуносупрессивной терапии позволил снизить риск развития инфекционных осложнений и отторжения. К тому же хронические осложнения вследствие пузырного дренирования (инфекция мочевыводящих путей, гематурия, ацидоз, дегидратация) требуют конверсии в пользу энтерального дренирования у 10–15% реципиентов, у которых ранее был наложен анастомоз с мочевым пузырем.

В 1992 г. L. Rosenlof et al. из Университета Вирджинии и M. Shokouh-Amiri et al. из Университета Теннесси описали технику портального дренирования при реваскуляризации верхнебрыжеечной и селезеночной вен у реципиентов с энтеральным дренированием панкреатодуоденального комплекса [11]. Впоследствии A. Gaber et al. представили ряд подобных наблюдений [12].

Сегментарная Тх ПЖ от живого родственного донора была впервые выполнена в Миннеаполисе еще в конце 1970-х гг., а лапароскопическая дистальная резекция ПЖ у живого родственного донора была проведена в той же клинике в 2001 г. [13].

Первые в мире робот-ассистированные Тх ПЖ осуществил U. Boggi в 2011 г. в Университетской клинике Пизы (1 – изолированная, 1 – Тх ПЖ после Тх почки и 1 – симульная; время операции – 3, 5 и 8 часов соответственно) [14].

Показания к трансплантации поджелудочной железы

У большинства реципиентов ПЖ имеет место СД 1-го типа, однако, согласно статистическим данным, 7,7% Тх ПЖ выполняют по поводу СД 2-го типа [15]. Предшествующая тотальная панкреатэктомия также является показанием к Тх ПЖ. Большинство данных литературы свидетельствует о хороших отдаленных результатах Тх ПЖ при СД 2-го типа, сравнимых с таковыми при СД 1-го типа.

Преимущества Тх становятся очевидными, когда риск развития осложнений СД значительно превышает риск побочных эффектов иммуносупрессии. Особенно это касается пациентов с эпизодами гипогликемии и плохой переносимостью экзогенного инсулина.

Показанием к незамедлительной Тх ПЖ является прогрессирование вторичных осложнений СД, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), ампутациям и потере зрения, что имеет место быть у 15% больных. Клинически доказано, что Тх ПЖ значительно улучшает качество жизни данной категории пациентов.

Реципиенты с Тх ПЖ делятся на тех, кто имеет терминальную стадию ХПН и нуждается также в Тх почки, и на тех, у кого еще не наступила диабетическая нефропатия. Оптимальным считается выполнение Тх комплекса ПЖ–почка от одного трупного донора. Додиализная симульная Тх от живого родственного донора также имеет место и позволяет избежать диализа и достичь инсулинонезависимости посредством одноэтапного хирургического вмешательства с низким уровнем отторжения.

Критерии отбора доноров

Критерии отбора трупного донора

Критерием отбора для большинства трансплантатов ПЖ является их забор от трупных доноров с бьющимся сердцем. Тх ПЖ от доноров с небьющимся сердцем также описана, однако такая практика крайне ограничена.

Первичный отбор трупной ПЖ основан на совместимости по группе АВ0 и на отрицательных результатах cross-match. Для симульной Тх комплекса ПЖ–почка HLA-совместимость не является обязательной, тогда как для изолированной Тх ПЖ степень HLA-совместимости служит важным прогностическим фактором выживаемости трансплантата. В связи с этим при изолированной Тх ПЖ или Тх ПЖ после Тх почки необходимым условием становится совпадение минимум по трем HLA-антигенам.

На уровень ранних послеоперационных осложнений, таких как тромбоз, панкреатит и инфекционные осложнения, значительное влияние оказывает качество донорского аллотрансплантата.

Одним из наиболее важных критериев является возраст донора. Кроме того, общепринятым считается масса тела донора более 30 кг. A. Gruessner et al., проанализировав результаты 445 Тх ПЖ, выполненных в Университете Миннесоты, доказали, что возраст донора более 45 лет является значимым фактором риска развития тромбоза, внутрибрюшной инфекции и несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза [16].

Авторы из Питтсбурга указывают на необходимость оценки пригодности трансплантата ПЖ при ее Тх опытным хирургом-панкреатологом [16].

Строгую отбору должны подвергаться доноры, смерть которых наступила вследствие цереброваскулярных осложнений, особенно старшего возраста и с наличием сопутствующих заболеваний. Обращают также внимание на наличие эпизодов гипергликемии в анамнезе. Большинство центров не считает гипергликемию у донора при отсутствии клиники СД абсолютным противопоказанием к выполнению Тх ПЖ.

Превышение уровня амилазы крови более 110 ЕД/л у донора при отсутствии признаков прямой травмы ПЖ становится противопоказанием к Тх ПЖ. Однако незначительное увеличение уровня амилазы без тяжелых сопутствующих заболеваний не является противопоказанием к забору ПЖ.

В условиях современной консервации органов, основанной на их отмывании и охлаждении в растворе UW (University of Wisconsin), ПЖ может быть пересажена в течение 30 часов после забора. Однако при увеличении времени холодовой ишемии возрастает риск развития тромбоза.

Большинство авторов считают ожирение у донора относительным противопоказанием к Тх ПЖ, поскольку ПЖ с явлениями жировой дистрофии – это более высокий риск развития панкреатита, инфекционных осложнений и тромбоза.

Критерии отбора живого родственного донора

На сегодняшний день изолированную Тх ПЖ от живого родственного донора выполняют в случае высокой сенсibilизации реципиента (показатель реактивности антител более 80%) и низкой вероятности получения трансплантата от трупного донора, при непереносимости высоких доз иммуносупрессии или при наличии у реципиента однояйцового близнеца без СД либо родных братьев (сестер) с совпадением по 6 антигенам.

Согласно общепринятому алгоритму, потенциальному донору ПЖ необходимо соответствовать определенным критериям, а также пройти полное обследование эндокринной функции ПЖ. Родственный донор должен быть как минимум на 10 лет старше того возраста, в котором у реципиента был впервые диагностирован СД. Ни у кого из других членов семьи не должно быть СД, а у потенциального донора в анамнезе – гестационного диабета.

Первичный лабораторный скрининг функции ПЖ включает определение уровня сывороточной амилазы и липазы, глюкозы крови и гликированного гемоглобина. Выполняют также глюкозотолерантный тест и исследования по определению резерва секреторной активности инсулина.

Преимущества и недостатки различных видов трансплантации поджелудочной железы

Трупный донор против живого родственного

Тх органов от живого родственного донора является неотъемлемой частью современной трансплантологии. Как показали результаты Тх почки, родственная пересадка позволяет не только увеличить количество ежегодно выполняемых Тх, но и значительно повысить показатель выживаемости трансплантата. К тому же фиксированная дата позволяет выполнить операцию вопреки несовместимости посредством или влияния на иммунную систему реципиента, или программы обмена органами между парами донор–реципиент, как, например, при Тх почки [17]. В России принцип «домино» (программа обмена органами) отсутствует. Однако живой родственный донор при Тх подвергается риску хирургического вме-

шательства и связанных с ним специфических послеоперационных осложнений [18, 19]. Данное обстоятельство значительно ограничивает широкое выполнение Тх ПЖ от живого родственного донора, несмотря на то, что ПЖ стала первым успешно пересаженным экстрапочечным органом, а родственный донор является единственным источником Тх у высоко сенсibilизированных реципиентов. Подтверждением вышеуказанного является тот факт, что среди всех Тх ПЖ, осуществленных в мире с 1966 г., лишь менее 1% произведено от живого родственного донора [19]. За последние 10 лет в США выполнено всего 2 Тх ПЖ от живого донора [20].

Преимущества и недостатки Тх ПЖ от живого родственного донора подробно сформулированы U. Boggi et al. и представлены в табл. 1–3 [21]. Преимущества родственной Тх кратко можно представить следующим образом:

1. Лучшая HLA-совместимость, что наиболее важно при изолированной Тх ПЖ, особенно если реципиент высоко сенсibilизирован или не переносит высокие дозы иммуносупрессии.
2. Снижение показателя отсроченной функции трансплантата, влияющего на показатель его выживаемости.
3. Возможность подготовки реципиента, что позволяет выполнить Тх ПЖ при АВ0- или cross-match-несовместимости.
4. Избежание высоких доз иммуносупрессии у пациентов, имеющих другие тяжелые сопутствующие заболевания (например, онкологическое заболевание в анамнезе).
5. Сокращение времени ожидания (особенно актуально при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка) и, соответственно, снижение числа осложнений, связанных с прогрессированием заболевания и диализом.
6. Расширение донорского пула.

Изредка сегментарный трансплантат ПЖ, полученный от живого родственного донора, используют для Тх островковых клеток ПЖ [22]. В литературе имеются данные о том, что из половины родственной ПЖ может быть получено необходимое количество островковых клеток, обеспечивающих полную инсулинонезависимость у пациентов с СД 1-го типа [22].

В 2005 г. в Ванкувере (Канада) под эгидой ЕС и Международного общества трансплантологов (TTS) состоялась конференция, целью которой было утверждение международных стандартов ведения живых родственных доноров легких, печени, ПЖ и тонкой кишки [18].

Таблица 1. Возможности трансплантации почки и поджелудочной железы от трупного донора у больных сахарным диабетом и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

	Преимущества	Недостатки
КТА	vs. SPK, SLPK, SCPLK и LD KTA + PAK Более низкий риск хирургического вмешательства Коррекция уремии у больных диабетом высокого риска, не подлежащих более комплексному хирургическому вмешательству Отсутствие риска для донора	vs. SPK, SLPK, SCPLK и LD KTA + PAK Персистенция СД (худший контроль метаболических нарушений, рецидив нефропатии, прогрессирование экстраренальных осложнений, меньшая выживаемость реципиентов) vs. SPK Большее время ожидания (обычно отсутствие приоритетности среди других категорий реципиентов) vs. SLPK, SCPLK и LD KTA Большее время ожидания (нехватка непосредственного донорства от живого родственного донора) vs. LD KTA Выше уровень отсроченной функции трансплантата Меньшая медиана выживаемости почечного трансплантата Меньшая выживаемость реципиентов
КТА + PAK	vs. (LD) KTA Коррекция диабета vs. SPK, SLPK и SCPLK Коррекция диабета у реципиентов в постуремической стадии, которые изначально были признаны таковыми и которые ввиду тяжести заболевания не могут перенести симультанную Tx vs. SLPK, SCPLK и LD KTA Отсутствие риска для живого донора	vs. SPK, SLPK и SCPLK Более высокий хирургический риск (повторное хирургическое вмешательство) Более высокая иммуносупрессивная нагрузка (повторная индукция иммуносупрессии) Потенциальный риск для функции почечного аллотрансплантата (клиренс креатинина менее 70 мл/мин) vs. SPK, SLPK Более высокий риск для ПЖ (изолированный аллотрансплантат)
SPK	vs. (LD) KTA Коррекция диабета Повышение выживаемости почечного аллотрансплантата Лучшее качество жизни Повышение выживаемости реципиентов vs. (LD) KTA+ PAK Единое хирургическое вмешательство Единая индукционная терапия Более низкий иммунологический риск для ПЖ («сторожевая» почка) vs. SLPK Меньший уровень несостоятельности аллотрансплантата ПЖ Меньшие организационные нужды vs. SCPLK Более низкий иммунологический риск для ПЖ («сторожевая» почка) Меньшие организационные нужды	vs. (LD) KTA Более высокий хирургический риск Осложнения со стороны аллотрансплантата ПЖ могут отрицательно сказаться на функции/выживаемости почечного аллотрансплантата vs. LD KTA, SLPK и SCPLK Более длительное время ожидания (зачастую на протяжении многих лет) vs. LD KTA и SLPK Более длительное время ожидания/меньшая возможность Tx при высоких титрах антител Более низкая вероятность совпадения по 6 антигенам

Примечание: LD KTA – изолированная Tx почки от живого родственного донора; КТА – изолированная Tx почки; LD KTA + PAK – изолированная Tx почки от живого родственного донора + Tx ПЖ после Tx почки; SPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка; SLPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка от живого родственного донора; SCPLK – симультанная Tx ПЖ от трупного донора и почки от живого родственного донора.

На Ванкуверском форуме были приняты этическая резолюция и лечебные рекомендации по каждому из трансплантируемых органов, разработанные рабочими группами [18].

Согласно вышеуказанным рекомендациям, оценка состояния здоровья донора ПЖ должна

начинаться с эндокринологического обследования. Если результаты метаболических тестов оказываются удовлетворительными, то риск развития диабета у донора составляет менее 3%.

Избежание ожирения и избыточной массы тела является важным фактором снижения риска

Таблица 2. Возможности трансплантации почки и поджелудочной железы от живого донора у больных сахарным диабетом и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

	Преимущества	Недостатки
LD KTA	<u>vs. SPK, SLPK, SCPLK и (LD) KTA + PAK</u> Более низкий риск хирургического вмешательства Коррекция уремии у больных диабетом высокого риска, не подлежащих более комплексному хирургическому вмешательству <u>vs. KTA</u> Меньшее время ожидания Обычно лучшая HLA-совместимость Меньшее число отсроченной функции трансплантата Большая медиана выживаемости трансплантата/лучшая почечная функция Большая выживаемость реципиента Возможность AB0- и (или) cross-match-несовместимых Tx Возможность обмена между парами <u>vs. SPK, SCPLK и (LD) KTA + PAK</u> Лучшие результаты AB0- и (или) cross-match-несовместимых Tx Возможность обмена между парами	<u>vs. KTA, KTA + PAK и SPK</u> Подверженность донора почки осложнениям в раннем послеоперационном и отдаленном периодах <u>vs. SPK, SLPK, SCPLK и (LD) KTA + PAK</u> Персистенция СД (худший контроль метаболических нарушений, рецидив нефропатии, прогрессирование экстраренальных осложнений, меньшая выживаемость реципиентов)
SLPK	<u>vs. (LD) KTA</u> Коррекция диабета Лучшее качество жизни Большая выживаемость реципиента (>> KTA) Лучшая HLA-совместимость (KTA) <u>vs. (LD) KTA + PAK</u> Единое хирургическое вмешательство Единая индукционная терапия Более низкий иммунологический риск для ПЖ («сторожевая» почка) <u>vs. SPK</u> Меньшее время ожидания Лучшая HLA-совместимость Возможность AB0-несовместимых и (или) cross-match-положительных Tx Возможность обмена между парами <u>vs. SCPLK</u> Более низкий иммунологический риск для ПЖ («сторожевая» почка) Меньшие организационные нужды Лучшие результаты AB0-несовместимых и (или) cross-match-положительных Tx Возможность обмена между парами	<u>vs. (LD) KTA, (LD) KTA + PAK, SPK, SCPLK</u> Живой донор подвержен хирургическим рискам и отдаленным последствиям удаления половины ПЖ <u>vs. SPK, SCPLK</u> Большой уровень несостоятельности аллотрансплантата ПЖ Большая частота развития панкреатического свища

Примечание: LD KTA – изолированная Tx почки от живого родственного донора; KTA – изолированная Tx почки; LD KTA + PAK – изолированная Tx почки от живого родственного донора + Tx ПЖ после Tx почки; SPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка; SLPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка от живого родственного донора; SCPLK – симультанная Tx ПЖ от трупного донора и почки от живого родственного донора.

развития диабета у донора ПЖ в отдаленном периоде.

Риск смертельного исхода для живого родственного донора не может быть точно установлен из-за ограниченного количества доложенных Tx и отсутствия смертельных случаев в литературе, однако ожидаемый уровень не может быть ниже такового у доноров почки.

Забор аллотрансплантата ПЖ может быть выполнен либо традиционным доступом, либо лапароскопически. Лапароскопическая техника с мануальной ассистенцией обладает всеми

преимуществами мини-инвазивного доступа и, вероятно, станет доминирующей. Сегментарный аллотрансплантат ПЖ, включающий часть тела и хвост ПЖ, забирают единым блоком с селезеночными сосудами. Левые желудочно-сальниковые и короткие желудочные сосуды должны быть сохранены с целью коллатерального кровообращения в селезенке. Выполнение спленэктомии допустимо у 15% доноров в случае ишемизации или кровотечения. Как минимум за 2 недели до вмешательства донор должен быть вакциниро-

Таблица 3. Возможности смешанной трансплантации почки и поджелудочной железы (от живого и трупного доноров) у больных сахарным диабетом и с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

	Преимущества	Недостатки
LD KTA + PAK	<u>vs. (LD) KTA</u> Коррекция диабета <u>vs. SPK, SLPK и SCPLK</u> Коррекция уремии у больных диабетом высокого риска, не подлежащих симультанной Tx	<u>vs. (LD) KTA, SPK, SLPK и SCPLK</u> Более высокий хирургический риск (повторное хирургическое вмешательство) Более высокая иммуносупрессивная нагрузка (повторная индукция иммуносупрессии) Потенциальный риск для функции почечного аллотрансплантата (клиренс креатинина менее 70 мл/мин) <u>vs. SPK и SLPK</u> Более высокий иммунологический риск для ПЖ (изолированный аллотрансплантат)
SCPLK	<u>vs. (LD) KTA</u> Коррекция диабета Большая выживаемость трансплантата почки (<u>vs. KTA</u>) Лучшее качество жизни Большая выживаемость реципиентов (?) <u>vs. (LD) KTA + PAK</u> Единое хирургическое вмешательство Единая индукционная терапия <u>vs. SPK</u> Меньшее время ожидания Расширение донорского пула (почки) <u>vs. SLPK</u> Меньший уровень несостоятельности аллотрансплантата ПЖ	<u>vs. (LD) KTA</u> Более высокий хирургический риск Осложнения со стороны аллотрансплантата ПЖ могут отрицательно сказаться на функции/выживаемости почечного аллотрансплантата <u>vs. LD KTA и SLPK</u> HLA-несовместимость одновременно от двух различных доноров Сложность (препятствие?) от ABO-несовместимых и (или) cross-match-положительных доноров Большие организационные нужды <u>vs. SPK и SLPK</u> Более высокий иммунологический риск для ПЖ (изолированный аллотрансплантат)

Примечание: LD KTA – изолированная Tx почки от живого родственного донора; KTA – изолированная Tx почки; LD KTA + PAK – изолированная Tx почки от живого родственного донора + Tx ПЖ после Tx почки; SPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка; SLPK – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка от живого родственного донора; SCPLK – симультанная Tx ПЖ от трупного донора и почки от живого родственного донора.

ван против пневмококка, гемофильной палочки инфлюэнцы типа В и менингококка.

Специфические хирургические осложнения, связанные с культей ПЖ, и общие послеоперационные осложнения ожидаются у живых родственных доноров в 5% случаев. Редким поздним осложнением, обусловленным окклюзией селезеночных сосудов, может быть кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. В данном случае пациентам показана спленэктомия [18].

Изолированная трансплантация против симультанной

Наиболее часто симультанно с ПЖ пересаживают почку, причем наиболее распространена симультанная Tx этих органов от трупного донора, хотя также может быть проведена Tx ПЖ от трупного донора, а Tx почки – от живого родственного либо обоих органов от живого родственного донора [13]. Начиная с 1995 г. количество ежегодно выполняемых симультанных Tx ПЖ не увеличивается, однако количество изолированных Tx ПЖ возросло в 4 раза [23].

Одной из альтернатив симультанной Tx комплекса ПЖ–почка у больных при СД 1-го типа с ХПН в условиях дефицита трупных органов является пересадка ПЖ от трупного донора до или после пересадки почки от живого родственного донора. A. Andren-Sandberg из Каролинского университета ретроспективно проанализировал результаты симультанных Tx комплекса ПЖ–почка и Tx ПЖ после Tx почки от живого родственного донора. Сравнивали выживаемость реципиентов, а также аллотрансплантатов ПЖ и почки. Из 11 966 пациентов, получивших почечный аллотрансплантат, 807 была выполнена Tx ПЖ после Tx почки от живого родственного донора, а 5580 – симультанная Tx комплекса ПЖ–почка. Среднее время ожидания трансплантата ПЖ после выполненной Tx почки составило 336 суток. Средний койко-день у реципиентов с симультанной Tx составил 13 ± 15 суток, тогда как у реципиентов с Tx ПЖ после Tx почки – 6 ± 4 и 10 ± 8 суток для почки и ПЖ соответственно. После анализа всех факторов было установлено, что пациенты, получившие ПЖ после Tx почки,

имеют большую общую (HR 0,52; 95% confidence interval 0,39 to 0,70) и большую выживаемость почечных аллотрансплантатов (HR 0,48; 95% confidence interval 0,39 to 0,60), но при этом у них отмечена меньшая выживаемость аллотрансплантатов ПЖ (HR 1,37; 95% confidence interval 1,16 to 1,62) по сравнению с симультанной Тх комплекса ПЖ–почка. Таким образом, у реципиентов с Тх ПЖ после Тх почки наблюдаются лучшая общая и лучшая выживаемость почечных аллотрансплантатов, однако худшая выживаемость аллотрансплантатов ПЖ и более длительный койко-день [24]. К тому же реципиенты после изолированной Тх ПЖ хуже переносят иммуносупрессию.

Пузырное дренирование против энтерального

Отведение секрета ПЖ при ее Тх до сих пор остается дискуссионным вопросом. Существует множество вариантов, включая лигирование главного панкреатического протока, формирование дуоденостомы, энтеральное или пузырное дренирование. Основным преимуществом пузырного дренирования при изолированной Тх ПЖ или Тх ПЖ после Тх почки является возможность своевременной диагностики раннего отторжения, о чем свидетельствует снижение концентрации амилазы мочи, предшествующее необратимой гипергликемией. Показатель частоты тромбоза приблизительно одинаков при симультанной и изолированной Тх ПЖ при пузырном дренировании (5,0–7,2%), однако в случае энтерального дренирования он возрастает (5,5–11,6%). Наиболее рационально объяснить данное обстоятельство можно возрастающим числом нераспознанных отторжений трансплантатов при энтеральном дренировании, манифестирующих в виде тромбоза трансплантата.

Одним из наиболее сложных вопросов энтерального дренирования является несостоятельность анастомоза, которое зачастую требует хирургического лечения в случае септических осложнений. Причем риск развития данного осложнения зависит от того, каким путем был наложен анастомоз – аппаратным или ручную. В случае несостоятельности анастомоза при пузырном дренировании данная проблема может быть решена консервативно путем установки мочевого катетера. Некоторые хирурги для предотвращения несостоятельности предпочитают накладывать анастомоз с трансплантатом ПЖ на изолированной по Roux петле тонкой кишки.

Недостатками пузырного дренирования являются ацидоз (вследствие потери бикарбонатов), признаки дизурии, инфекционные осложнения верхних отделов мочевыводящих путей, гематурия и развитие дисплазии. Частота развития рефлюкс-панкреатита может достигать 50%. Причиной тому являются задержка мочи и цистит вследствие активации панкреатических ферментов энтерокиназой слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) трансплантата.

По мнению некоторых авторов, при наличии у пациента такого сопутствующего диагноза, как нейрогенный мочевой пузырь, не во всех случаях следует отказываться от пузырного дренирования. До 25% реципиентов с пузырным дренированием нуждаются в конверсии на энтеральное дренирование в течение 10 лет, и даже в таком случае трансплантат может быть утрачен [25].

До 1995 г. пузырное дренирование использовали в 85% случаев симультанных Тх комплекса ПЖ–почка, однако до 2005 г. данная цифра снизилась до 20%. Данный вид дренирования до сих пор часто применяют при изолированных Тх ПЖ.

По данным как ретроспективных, так и проспективных исследований, ни пузырное, ни энтеральное дренирование не имеют преимуществ в выживаемости реципиента и трансплантата [26].

Портальное дренирование против системного венозного

Портальное венозное дренирование выполняют обычно в сочетании с энтеральным дренированием трансплантата ПЖ с целью обеспечения физиологического пассажа инсулина через печень, где на 50% происходит его метаболизм. Системное венозное дренирование способствует развитию системной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия de novo предрасполагает к ускорению развития атеросклероза, однако нет прямой зависимости между данным явлением и Тх ПЖ. Не отмечено также различия между показателями углеводного обмена у реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка по сравнению с реципиентами после изолированной Тх почки без СД [27]. Системное дренирование способствует повышению концентрации в крови липопротеидов низкой плотности и аполипопротеида В, тогда как портальное венозное дренирование – снижению их концентрации, равно как и уменьшению концентраций свободного холестерина и липопротеидов очень низкой плотности. Важный минус портального дренирова-

ния – повышенное давление крови в портальной системе по сравнению с системой нижней полой вены, в результате при портальном дренировании, несмотря на метаболические преимущества, увеличивается риск тромбоза сосудов аллотрансплантата ПЖ.

Осложнения после трансплантации поджелудочной железы

Основной проблемой Тх ПЖ, неизбежно ведущей к потере трансплантата и влияющей на непосредственные результаты, является тромбоз сосудов аллотрансплантата. Данное осложнение возникает у 10–20% реципиентов; частота его развития у реципиентов после изолированной Тх ПЖ в 3 раза превышает таковую при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка. Тромбоз обычно развивается в течение первой недели после Тх, однако может наблюдаться и в первые 24 часа у пациентов с хорошей функцией аллотрансплантата. Он может быть обусловлен снижением кровотока в аллотрансплантате (в том числе вследствие анатомических особенностей), реперфузионным повреждением, острым отторжением, гиповолемией, гипотензией либо панкреатитом. Кроме того, факторами, влияющими на тромбоз аллотрансплантата, могут быть продолжительный период холодовой ишемии, старший возраст донора и его смерть вследствие кардио- или цереброваскулярных заболеваний [28]. Диагностика тромбоза аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде включает мониторинг уровня электролитов сыворотки крови, глюкозы и данные инструментальных методов.

Тромбоз аллотрансплантата может быть венозным или артериальным. Его признаками являются отек аллотрансплантата, болевой синдром, повышение уровня глюкозы и амилазы крови. Данный вид осложнения практически необратим. Мерами его профилактики служат постельный режим, антикоагулянтная терапия и динамический доплерографический контроль. В случае тромбоза показана тромбэктомия с последующей антикоагулянтной терапией.

Артериальный тромбоз может развиваться в селезеночной или верхнебрыжеечной артерии. В случае тромбоза верхнебрыжеечной артерии возникает некроз ДПК; при этом уровень в крови глюкозы возрастает, а амилазы снижается, моча становится серого цвета и может наблюдаться ее подтекание из ДПК. Болевой синдром при этом отсутствует. В данном случае показаны удаление

сегмента ДПК и наложение панкреатоцистоанастомоза. В случае тромбоза селезеночной артерии может наступить некроз тела-хвоста ПЖ с последующим образованием панкреатического свища или жидкостных скоплений. Тромбоз аллотрансплантата не поддается лечению, за редким исключением частичного венозного тромбоза.

В 2010 г. были опубликованы данные ретроспективного когортного исследования по Тх ПЖ. В исследование вошли пациенты, которым была выполнена Тх ПЖ в период с 1998 по 2006 г. (216 реципиентов); наблюдение проводили до 2008 г. [29]. Учитывали данные по инфекционным осложнениям, отторжению трансплантата, антибиотикопрофилактике, выживаемости трансплантата, абсолютное число лимфоцитов и выживаемость реципиентов. Симультанная Тх ПЖ выполнена 42 пациентам, изолированная – 67 и Тх ПЖ после Тх почки – 107. Средний возраст реципиентов составил 47, 41 и 44 года соответственно. У 63% пациентов при медиане наблюдения 6,4 года развились инфекционные осложнения. Среднее количество эпизодов таких осложнений составило 2,3 (от 1 до 12). Инфекционные осложнения носили преимущественно бактериальный характер и наиболее часто наблюдались в течение первых 3 месяцев после Тх. Пузырное дренирование статистически значимо увеличивало риск инфекционных осложнений. На летальность в первые 3 месяца после Тх ПЖ оказывали влияние инфекционные осложнения, предиктором которых было снижение абсолютного количества лейкоцитов.

Одним из наиболее частых осложнений после Тх ПЖ оказывается острый панкреатит. Его причинами в раннем послеоперационном периоде являются холодовая ишемия и чрезмерная тракция во время выделения ПЖ. Процесс обычно носит ограниченный характер. В отдаленном послеоперационном периоде панкреатит развивается вследствие рефлюкса мочи при пузырном дренировании. Эндокринная функция обычно не нарушена. Ведение пациентов при посттрансплантационном панкреатите обычно не отличается от такового при обычном. При рефлюкс-панкреатите необходимо дренирование мочевого пузыря.

Одним из предложенных методов профилактики развития посттрансплантационного панкреатита является блокирование экзокринной секреции ПЖ при помощи химиотерапевтических препаратов, таких как цисплатин или 5-фторурацил [30]. Однако недостатком данного метода служит

торможение регенерации тканей, что может сказаться на состоятельности анастомозов.

К другим осложнениям, которые могут иметь место в посттрансплантационном периоде, относятся воспалительные процессы мочевыводящих путей, абсцессы ПЖ и несостоятельность анастомоза.

Отдаленные результаты трансплантации поджелудочной железы

Достаточно сложно делать выводы о результатах Тх ПЖ, поскольку реципиенты после симультанных Тх комплекса ПЖ–почка часто не сравнимы по возрасту и стадии заболевания с таковыми после изолированной Тх почки.

На сегодняшний день, по данным литературы, выживаемость реципиентов в течение первого года после Тх ПЖ составляет более 95%, а 3-летняя выживаемость – 90%. Годичная выживаемость трансплантата при этом достигает 85% при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка и 79% – при изолированной Тх ПЖ [2].

Использование органов доноров молодого возраста и минимизация длительности ишемии статистически значимо снижают риск потери трансплантата (табл. 4) [2]. В связи с прогрессом в иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии 1-летняя выживаемость трансплантатов при Тх ПЖ от живого родственного донора стала более 85%. Тх от живого родственного донора позволяет увеличить количество выполняемых Тх и снизить летальность в Листе ожидания. Основным фактором минимизации осложнений в данном случае является строгий отбор доноров.

Среди 119 Тх ПЖ, выполненных в Asan Medical Center (Сеул, Корея), изолированных было 42 (43,7%), Тх ПЖ после Тх почки – 10

(8,4%), симультанных – 67 (56,3%). Тх от трупного донора имели место у 108 пациентов, от живого родственного – у 11. Пузырное отведение панкреатического секрета выполнено в 58% случаев (у 69 реципиентов), энтеральное – в 42% (у 50). Общая 1-, 5- и 10-летняя выживаемость трансплантата ПЖ составила 81,6%, 63,4% и 57,1% соответственно, реципиентов – 93%, 86% и 86%; медиана наблюдения – 39 месяцев [31].

Согласно данным UNOS (United Network for Organ Sharing) и IPTR (International Pancreas Transplant Registry), 1-летняя выживаемость реципиентов, трансплантата почки и трансплантата ПЖ при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка составляет 95%, 91% и 86% соответственно. Выполнение симультанной Тх у пациентов с СД статистически значимо увеличивает выживаемость реципиентов и трансплантата почки по сравнению с изолированной Тх почки [32]. Годичная выживаемость трансплантатов ПЖ при Тх ПЖ после Тх почки или изолированной Тх ПЖ составляет 78–83%.

В другом исследовании было показано, что Тх ПЖ после Тх почки от живого родственного донора статистически значимо повышает выживаемость реципиентов и почечных аллотрансплантатов по сравнению с изолированной Тх почки от живого родственного донора; при этом период наблюдения составил 8 лет [33].

В одном из ретроспективных исследований была изучена летальность в группе реципиентов ПЖ с СД старше 50 лет по сравнению с реципиентами моложе 50 лет. В большинстве случаев была выполнена симультанная Тх комплекса ПЖ–почка. Несмотря на данные американских клиник о том, что риск летальности у реципиентов старше 45 лет значительно выше по сравнению с более младшей категорией, данное исследование

Таблица 4. Выживаемость реципиентов и трансплантата в США

		Со стероидами			Без стероидов			Р
		N	1-летняя выживаемость	2-летняя выживаемость	N	1-летняя выживаемость	2-летняя выживаемость	
СПК	Пациент	1, 764	96%	94%	289	96%	91%	0,61
	ПЖ		85%	82%		86%	78%	0,87
	Почка		94%	90%		93%	87%	0,30
РАК	Пациент	616	96%	93%	99	100%	97%	0,30
	ПЖ		83%	74%		76%	66%	0,05
РТА	Пациент	271	98%	96%	58	100%	97%	0,71
	ПЖ		83%	70%		74%	51%	0,05

Примечание: СПК – симультанная Тх комплекса ПЖ–почка; РАК – Тх ПЖ после Тх почки; РТА – изолированная Тх ПЖ.

дование показало, что строгий отбор пациентов с СД старше 50 лет позволяет добиться достаточно высоких показателей выживаемости реципиентов и трансплантатов, сравнимых с таковыми у более молодых пациентов [34].

Большинство описанных в литературе наблюдений, касающихся Тх ПЖ, относятся к Университету Миннесоты. В период с 1978 по 1993 г. там были выполнены 78 изолированных Тх ПЖ от живого родственного донора (77 – от генетических родственников и 1 – от супруга). Из 77 родственников 10 были близнецами, 29 – HLA-идентичные родные братья и сестры и 38 – HLA-несовместимые родственники. При этом при технически успешной Тх ПЖ 1-летняя актуальная выживаемость реципиентов составила 100%, 10-летняя – 95%. Выживаемость аллотрансплантата ПЖ при изолированной Тх ПЖ от живого родственного донора по сравнению с трупной Тх ПЖ была равна: годовая – 63% против 45%, 3-летняя – 55% против 35%. Несмотря на то, что частота технических неудач была выше при Тх ПЖ от живого родственного донора, в данной группе наблюдалась меньшая частота отторжений по сравнению с трупной Тх ПЖ.

В категории симультанных Тх комплекса ПЖ–почка, проведенных в Университете Миннесоты в период с марта 1994 г. по август 2000 г., 32 Тх были выполнены от живого родственного донора. При сравнении с группой симультанных Тх комплекса ПЖ–почка от трупного донора годовая актуальная выживаемость реципиентов составила соответственно 100% и 96%, выживаемость аллотрансплантатов ПЖ – 86% и 81% [35].

Вопрос о том, влияет ли Тх ПЖ на выживаемость пациентов с СД остается дискуссионным [36]. Согласно данным отдельных авторов, 15-летняя актуальная выживаемость реципиентов и аллотрансплантата ПЖ составляет: при симультанной Тх комплекса ПЖ–почка – 56% и 36%, при Тх ПЖ после Тх почки – 42% и 18%, при изолированной Тх ПЖ – 59% и 16% соответственно. Наиболее распространенными причинами потери аллотрансплантата ПЖ спустя 10 лет после Тх являются смерть реципиента (53%) и хроническое отторжение (33%).

G. Tyden et al. сообщили о повышении выживаемости на 60% после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка по сравнению с изолированной Тх почки в сравнимых по возрасту группах пациентов с СД спустя 10 лет после Тх (80% против 20%), однако эти данные не были сравнимы с таковыми при Тх почки от живого родственного донора

[37]. Затем S.G. Rayhill et al., проанализировав результаты более 600 Тх, получили подобные данные при Тх от живого родственного донора. Последние оказались лучше при сравнении с таковыми при трупной Тх [38].

При анализе результатов 13 000 Тх почки у пациентов с СД 1-го типа 10-летняя выживаемость реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка составила 67%, после Тх почки от живого родственного донора – 65%, после Тх почки от трупного донора – 46%, причем разница была статистически достоверной ($p < 0,05$) [39]. Прогнозируемая продолжительность жизни реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка на 10 лет превышает таковую у пациентов с СД после изолированной Тх почки от трупного донора (23,4 года vs (против) 12,9 года), однако данное преимущество не касается реципиентов старше 50 лет [39]. При Тх почки от живого родственного донора отмечена большая выживаемость пациентов с Тх ПЖ, а выживаемость трансплантата ПЖ при этом возрастает на 20%. При анализе более 5000 Тх почки отмечено, что несмотря на возрастающее количество острого отторжения (15% vs 9%), симультанная Тх комплекса ПЖ–почка способствует повышению выживаемости трансплантата почки по сравнению с трупной Тх у реципиентов с СД [40].

J.M. Venstrom et al. сообщили о том, что пациенты с сохраненной почечной функцией после изолированной Тх ПЖ имеют худшую выживаемость по сравнению с пациентами с СД, получающими стандартное лечение в ожидании Тх [36]. Выполнение симультанной Тх комплекса ПЖ–почка сопряжено с ухудшением выживаемости в 1,5 раза в сроки до 3 месяцев после Тх главным образом за счет расширения хирургического вмешательства. Подобный риск значительно выше при изолированной Тх ПЖ (в 2,27 раза) и при Тх ПЖ после Тх почки (в 2,89 раза), однако спустя 4 года он увеличивается у реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка [36].

R.W. Gruessner et al. сообщили о 12% пациентов, которые, согласно данным UNOS, состояли в Листе ожидания в различных центрах и были нерационально распределены [41]. Больные, ожидающие одно вмешательство, могли получать другое лечение. Находящимся в ожидании симультанной Тх комплекса ПЖ–почка 10% пациентам могла быть выполнена Тх ПЖ после Тх почки или изолированная Тх почки. В другом анализе данных UNOS летальность ожидающих Тх ПЖ была недооценена [41]. Спустя год после

Тх выживаемость реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка, Тх ПЖ после Тх почки и изолированной Тх ПЖ оказалась выше по сравнению с пациентами, находящимися в Листе ожидания, особенно в специализированных центрах (рис. 2). Не менее 50% состоящих в Листе ожидания на симультанную Тх умерли при нахождении в нем более 4 лет [23].

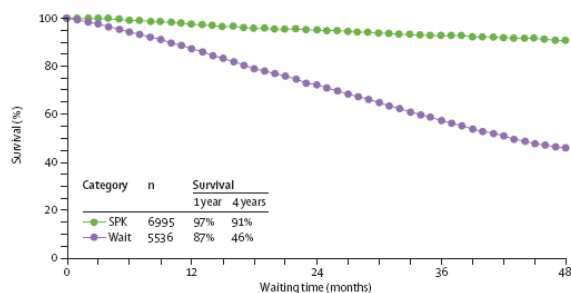


Рис. 2. Выживаемость реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка по сравнению с пациентами, находящимися в Листе ожидания на Тх ПЖ. 0 месяцев – момент выполнения симультанной Тх и постановки в Лист ожидания на Тх. По вертикали – выживаемость (%), по горизонтали – время ожидания (мес). SPK – симультанная Тх комплекса ПЖ–почка, Wait – ожидание

Рецидив сахарного диабета 1-го типа после трансплантации поджелудочной железы

Развитие СД 1-го типа *de novo* у пациентов после Тх ПЖ было описано еще D.E. Sutherland в 1980-х гг. [42]. Данное явление наблюдалось у реципиентов хвоста ПЖ от живого родственного донора: в 5 случаях – от HLA-идентичных близнецов и в 5 – от HLA-идентичных братьев или сестер в условиях отсутствия иммуносупрессии на протяжении 4–8 недель после Тх. Сравнительно быстрый возврат гипергликемии при отсутствии отторжения аллотрансплантата ПЖ является признаком рецидива аутоиммунного процесса, что морфологически подтверждается инсулитом с мононуклеарной инфильтрацией и избирательной деструкцией β -клеток. Данное обстоятельство подтверждает роль клеточного иммунитета в патогенезе СД 1-го типа у человека.

R.K. Sibley et al. впоследствии исследовали ткань 100 аллотрансплантатов ПЖ, взятую при биопсии, панкреатэктомии и аутопсии. Рецидив аутоиммунного диабета не был отмечен у пациентов, которые получали иммуносупрессию и которым была выполнена Тх ПЖ от HLA-неидентичных родственных доноров.

Случаев рецидива СД у реципиентов ПЖ после трупной Тх зафиксировано не было. Также в данной группе не было отмечено гуморальной иммунной реакции относительно островковых клеток при определении антител к ним, что в настоящее время является высокочувствительным тестом и предиктором развития СД. Вышеуказанные данные подтверждают, что применение иммуносупрессии достоверно предотвращает рецидив заболевания, что напрямую зависит от HLA-совместимости между донором и реципиентом (соответственно рецидив СД может развиваться при высокой HLA-совместимости у однояйцевых близнецов или близких родственников).

Поскольку HLA-совместимость теоретически может способствовать развитию аутоиммунных процессов, важно помнить, что реципиенты при полной HLA-совместимости получают низкие дозы иммуносупрессии или не получают ее вовсе. Следовательно, невозможно сравнивать вероятность возникновения рецидива у HLA-совместимых и HLA-несовместимых пар.

Данная концепция была опровергнута E. Bosi et al., которые опубликовали данные о 23 Тх ПЖ, 22 из которых были выполнены симультанно с Тх почки; у 7 пациентов отмечено повышение титра антител к островковым клеткам в 2 раза [43]. У 7 из 9 реципиентов с положительным титром антител имела место потеря аллотрансплантата в сроки от 2 до 25 месяцев после обнаружения антител. Поскольку данные пациенты были HLA-несовместимы, вышеуказанное исследование доказывает, что появление антител к островковым клеткам может возникать и у данной категории реципиентов. Более того, следует отметить, что все пациенты получали трех- или четырехкомпонентную иммуносупрессию.

Результаты других исследований также подтвердили факт повышения титра антител и утраты функции аллотрансплантата ПЖ у HLA-несовместимых реципиентов. Следовательно, иммуносупрессия не предотвращает развития гуморального аутоиммунного ответа, заключающегося в выработке антител к островковым клеткам. Один из таких казуистических случаев описан P. Santamaria et al., которые доложили о рецидиве аутоиммунного процесса у пациента после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка от HLA-идентичного живого родственного донора, несмотря на применение для иммуносупрессии азатиоприна и преднизолона [44]. Следует отме-

тить, что рецидив СД развился у реципиента спустя 8 лет после Тх.

Еще одно наблюдение рецидива СД 1-го типа у пациентов было сообщено после трупной симультанной Тх комплекса ПЖ–почка; при этом, по данным биопсии аллотрансплантата ПЖ, была выявлена селективная гибель β -клеток [45]. В данном случае реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессию. Причем эти пациенты имели разные показатели cross-match.

S. Braghi et al. провели ретроспективное когортное исследование результатов 110 симультанных Тх комплекса ПЖ–почка и представили результаты наблюдения 75 из этих пациентов на протяжении более 11 лет [46]. На выживаемость аллотрансплантата ПЖ не влияло наличие GAD/IA2-антител до Тх. За время наблюдения у 59% реципиентов ($n=44$) не было выявлено антител, у 17% ($n=13$) уровень антител оставался прежним, у 17% ($n=13$) отмечено снижение титра антител, и у 7% ($n=5$) было выявлено возрастание данного показателя. У 4 из 5 последних отмечена утрата функции аллотрансплантата ПЖ на протяжении 0,7–2,3 года после Тх. Ни данных об аутореактивности Т-клеток, ни патологии аллотрансплантата, по данным биопсии аллотрансплантата ПЖ, у этих пациентов выявлено не было. Другие авторы сообщили о наличии ассоциированных аутоантител с СД 1-го типа у реципиентов после симультанной Тх комплекса ПЖ–почка.

В Национальном институте хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН Украины за период 2005–2007 гг. выполнены 3 симультанные Тх комплекса ПЖ–почка от живого родственного донора [47]. Первая пациентка жива, ее трансплантат также функционирует. Двое остальных реципиентов умерли на 50-е и 13-е сутки после выполненного вмешательства вследствие сепсиса.

Первая Тх ПЖ в России была проведена академиком В.И. Шумаковым в 1987 г. Операция состояла в симультанной Тх хвоста ПЖ и почки от трупного донора [48]. На сегодняшний день в России Тх ПЖ выполняют в трех центрах: ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова. По состоянию на июнь 2012 г. в РНЦХ в период с 2005 по 2012 г. проведены 32 Тх ПЖ 29 пациентам. В 2006–2007 гг. в ФНЦ трансплантологии выполнены 6 Тх; данных о результатах вмешательств в данном центре в последующие годы нет. В НИИ скорой помощи

им. Н.В. Склифосовского с 2008 по 2012 г. проведена 21 Тх ПЖ [49].

Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы

Отдельным пунктом следует рассматривать вопрос Тх островковых клеток ПЖ. Поэтому в нашей статье мы лишь поверхностно коснемся данной темы.

Впервые выделение островковых клеток ПЖ с использованием коллагеназы описал Р. Ласу в 1967 г. [50]. Первая успешная интрапортальная Тх островковых клеток ПЖ, приведшая к полной инсулинонезависимости, выполнена в Питтсбурге в 1990 г. [51]. В 2000 г. J. Shapiro доложил об успешной интрапортальной Тх островковых клеток ПЖ у 7 пациентов. В посттрансплантационном периоде ни у одного из реципиентов не наблюдалось эпизодов тяжелой гипогликемии. При этом для Тх островковых клеток необходимо было использование 2–3 донорских ПЖ; пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессию. С тех пор этот протокол ведения реципиентов носит название Эдмонтского [52].

Первую аутооттрансплантацию островковых клеток ПЖ выполнил D.E. Sutherland по поводу хронического панкреатита в Университете Миннесоты в 1977 г. В посттрансплантационном периоде у пациента исчез болевой синдром, однако в последующем ему потребовалось введение экзогенного инсулина [53].

По состоянию на 2011 г. в мире насчитывается лишь 10 центров, выполняющих аутооттрансплантацию островковых клеток ПЖ по поводу хронического панкреатита, 7 из которых находятся в США [54].

После публикации Эдмонтского протокола количество аллотрансплантаций островковых клеток ПЖ возросло. Когда данный протокол внедрялся в клиническую практику, не все центры смогли достичь подобных результатов. С целью подкрепления результатов протокола было начато международное многоцентровое клиническое исследование [55]. Однако его результаты были неутешительными даже в специализированных центрах: успешного выделения ПЖ удалось добиться лишь в 30–50% случаев, при этом для достижения инсулинонезависимости потребовалось от 4 до 6 ПЖ.

В 2005 г. были опубликованы отдаленные результаты Эдмонтского протокола [56]. Они показали, что у 80% реципиентов жизнеспособ-

ность островков была сохранена, однако у менее чем 10% пациентов спустя 5 лет после Тх островковых клеток сохранялась инсулинонезависимость.

Одним из недостатков Эдмонтского протокола является необходимость использования нескольких ПЖ для достижения инсулинонезависимости. Тем не менее, авторы из Университета Миннесоты показали возможность использования с этой целью одной донорской ПЖ. При этом в протокол иммуносупрессии был включен тимоглобулин [57]. Впоследствии подобные результаты были продемонстрированы другими авторами.

Метод инкапсулирования островковых клеток ПЖ, по данным последнего мета-анализа, также не дал положительных результатов. Прогресс в развитии данного метода возлагается главным образом на генно-инженерные технологии.

Что же касается аутотрансплантации островковых клеток ПЖ, то этот метод приобретает все большее распространение в лечении хронического панкреатита с выраженным болевым синдромом. Это позволяет избежать развития хирургического диабета после панкреатэктомии. Данный метод также применим при панкреатэктомиях по поводу доброкачественных опухолей или травм ПЖ.

Результаты аутотрансплантации островковых клеток ПЖ значительно лучше таковых при аллотрансплантации, что связано с отсутствием иммунореактивности к собственным клеткам и, следовательно, с отсутствием необходимости использования иммуносупрессии, сокращением времени холодовой и тепловой ишемии, большим количеством прогениторных островковых клеток [58].

Согласно данным одного из проведенных мета-анализов, инсулинонезависимость после панкреатэктомии с последующей аутотрансплантацией островковых клеток ПЖ в течение 5 лет сохраняется у 46% пациентов, в течение 8 лет – у 10% [59].

По последним данным D.E. Sutherland et al., опубликовавших результаты более чем 30-летнего опыта аутотрансплантаций островковых клеток ПЖ, включающего более 400 пациентов (в том числе 53 ребенка от 5 до 18 лет), 1-летняя актуальная выживаемость реципиентов составила 96% у взрослых и 98% у детей, 5-летняя – 89% и 98% соответственно. Осложнения, требовавшие релапаротомии, развились у 15,9% реципиентов, в том числе кровотечение – у 9,5%. Функция островковых клеток (согласно уровню С-пептида более 0,6 ng/mL) была достигнута у 90% пациентов. Инсулинонезависимость спустя 3 года после Тх сохранилась у 30% реципиентов (25% взрослых и 55% детей), у 33% функция была сохранена частично [60].

Выводы

Тх ПЖ, несомненно, является методом выбора в лечении СД. Оптимальной оказывается симультанная Тх комплекса ПЖ–почка от трупного донора. Сегментарная Тх ПЖ от живого родственного донора не является целесообразной как для донора, так и для реципиента, и может быть выполнена лишь в исключительных случаях. Вероятно, прогресс в совершенствовании трансплантационных технологий, касающихся ПЖ, будет неразрывно связан с развитием генной инженерии.

Литература

1. Report of task force team for basic statistical study of Korean diabetes mellitus: diabetes in Korea 2007 / Task Force Team for Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus: Korean Diabetes Association, Health Insurance Review & Assessment Service. – Seoul: Goldfishery, 2008.
2. Gruessner, A.C. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) / A.C. Gruessner, D.E. Sutherland // Clin. Transpl. – 2008. – P.45–56.
3. Minkowski, O. Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Explantation des Pankreas / O. Minkowski // Berl. Klin. Wochenschr. – 1892. – Bd. 29. – S. 90–96.
4. Williams, P.W. Notes on diabetes treated with extract and grafts of sheep's pancreas / P.W. Williams // Br. Med. J. – 1894. – Vol. 19. – P.1303–1304.
5. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy / W.D. Kelly, R.C. Lillehei, F.K. Merkel, et al. // Surgery. – 1967. – Vol. 61, N.6. – P. 827–837.
6. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage / M.L. Gliedman, M. Gold, J. Whittaker, et al. // Surgery. – 1973. – Vol. 74, N.2. – P.171–180.
7. Pancreatic transplantation for diabetes mellitus / F.K. Merkel, W.G. Ryan, K. Armbruster, et al. // IMJ III Med. J. – 1973. – Vol. 144, N.5. – P.477–479.
8. Segmental pancreatic allotransplantation with high-dose cyclosporine and low-dose prednisone / H.W. Sollinger, D. Kamps, K. Cook, et al. // Transplant. Proc. – 1983. – Vol. 15, N.4. – Suppl 1, 2. – P. 2997–3000.
9. Nghiem, D.D. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion / D.D. Nghiem, R.J. Corry // Am. J. Surg. – 1987. – Vol. 153, N.4. – P.405–406.
10. Pancreaticoduodenal transplantation in humans / T.E. Starzl, S. Iwatsuki, B.W. Shaw, et al. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1984. – Vol. 159, N.4. – P. 265–272.
11. Pancreas transplantation. An initial experience with systemic and portal drainage of pancreatic allografts / L.K. Rosenlof, R.C. Earnhardt, T.L. Pruett, et al. // Ann. Surg. – 1992. – Vol. 215, N.6. – P. 586–595.
12. Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage / A.O. Gaber, M.H. Shokouh-Amiri, D.K. Hathaway, et al. // Ann. Surg. – 1995. – Vol. 221, N.6. – P. 613–622.
13. Gruessner, R.W. Laparoscopic simultaneous nephrectomy and distal pancreatectomy from a live donor / R.W. Gruessner, R. Kandaswamy, R.J. Denny // Am. Coll. Surg. – 2001. – Vol. 193, N.3. – P. 333–337.
14. Laparoscopic Robot-Assisted Pancreas Transplantation: First World Experience / S. Boggi, S. Signori, F. Vistoli, et al. // Transplantation. – 2012. – Vol. 93, N.2. – P. 201–206.
15. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus / D.S. Nath, A.C. Gruessner, R. Kandaswamy, et al. // Clin. Transplant. – 2005. – Vol. 19, N.6. – P. 792–797.
16. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview / R.W. Gruessner, D.E. Sutherland, C. Troppmann, et al. // J. Am. Coll. Surg. – 1997. – Vol. 185, N.2. – P. 128–144.
17. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan / K. Takahashi, K. Saito, S. Takahara, et al. // Am. J. Transplant. – 2004. – Vol. 4, N.7. – P. 1089–1096.
18. A report of the Vancouver forum on the care of live organ donor: lung, liver, pancreas and intestine data and medical guidelines / M.L. Barr, J. Belghiti, F.G. Villamil, et al. // Transplantation. – 2006. – Vol. 81, N.10. – P. 1373–1385.
19. Live donor pancreas transplantation / M.Tan, R. Kandaswamy, D. Sutherland, R.W. Gruessner // Pancreatic Transplantation / eds. R.J. Corry, R. Shapiro. – New York: Informa healthcare, 2007. – P. 55.
20. Organ Procurement and Transplantation Network [Электронный ресурс]. – URL: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>
21. Segmental live donor pancreas transplantation: review and critique of rationale, outcomes, and current recommendations / U. Boggi, G. Amorese, P. Marchetti, F. Mosca // Clin. Transplant. – 2011. – Vol. 25, N.1. – P. 4–12.
22. Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation / S. Matsumoto, T. Okitsu, Y. Iwanaga, et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1642.
23. Gruessner, R.W. Mortality assessment for pancreas transplants / R.W. Gruessner, D.E. Sutherland, A.C. Gruessner // Am. J. Transplant. – 2004. – Vol. 4, N.12. – P. 2018–2026.
24. Pancreas after living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant: an analysis of the organ procurement transplant network/united network of organ sharing database / N. Poornipani, M.S. Sampaio, Y. Cho, et al. // Transplantation. – 2010. – Vol. 89, N.12. – P. 1496–1503.
25. Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage / H.W. Sollinger, T.M. Sasaki, A.M. D'Alessandro, et al. // Surgery. – 1992. – Vol. 112, N.4. – P. 842–845.
26. A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation / R.J. Stratta, A.O. Gaber, M.H. Shokouh-Amiri, et al. // Surgery. – 2000. – Vol. 127, N.2. – P. 217–226.
27. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism / H. Katz, M. Homan, J. Velosa, et al. // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325, N.18. – P. 1278–1283.
28. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis / C. Troppmann, A.C. Gruessner, E. Benedetti, et al. // J. Am. Coll. Surg. – 1996. – Vol. 182, N.4. – P. 285–316.
29. Epidemiology of infections requiring hospitalization during long-term follow-up of pancreas transplantation / N. Rostambeigi, Y.C. Kudva, S. John [et al.] // Transplantation. – 2010. – Vol. 89, N.9. – P. 1126–1133.
30. Pretreatment of Cisplatin in Recipients Attenuates Post-Transplantation Pancreatitis in Murine Model / S. Yan, Y. Ding, F. Sun, et al. // Int. J. Biol. Sci. – 2012. – Vol. 8, N.3. – P. 298–309.
31. Han, D.J. Pancreas Transplantation / D.J. Han, D.E. Sutherland // Gut Liver. – 2010. – Vol. 4, N.4. – P.450–465.
32. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998–2007: access for patients with diabetes and end-

- stage renal disease / K.P. McCullough, D.S. Keith, K.H. Meyer, et al. // *Am. J. Transplant* – 2009. – Vol.9, N.4. – Pt 2. – P. 894–906.
33. Transplantation with pancreas after living donor kidney vs. living donor kidney alone in type 1 diabetes mellitus recipients / M.S. Sampaio, N. Poompipanit, Y.W. Cho, et al. // *Clin Transplant*. – 2010. – Vol. 24, N.6. – P. 812–820.
34. Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years / P. Schenker, O. Vonend, B. Krüger, et al. // *Transpl. Int.* – 2011. – Vol. 24, N.2. – P. 136–142.
35. Sutherland, D.E. Living versus cadaver donor pancreas transplants / D.E. Sutherland, J.S. Najarian, R. Gruessner // *Transplant. Proc.* – 1998. – Vol. 30, N.5. – P. 2264–2266.
36. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function / J.M. Venstrom, M.A. McBride, K.I. Rother, et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, N.21. – P. 2817–2823.
37. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation / G. Tyden, J. Bolinder, G. Solders, et al. // *Transplantation*. – 1999. – Vol. 67, N.5. – P. 645–648.
38. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a difference in survival? / S.C. Rayhill, A.M. D'Alessandro, J.S. Odorico, et al. // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 231, N.3. – P. 417–423.
39. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival / A.O. Ojo, H.U. Meier-Kriesche, J.A. Hanson, et al. // *Transplantation*. – 2001. – Vol. 71, N.1. – P. 82–90.
40. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States / S. Bunnapradist, H.A. Gritsch, A. Peng, et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14, N.4. – P. 1031–1036.
41. Gruessner, R.W. Survival after pancreas transplantation / R.W. Gruessner, D.E. Sutherland, A.C. Gruessner // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, N.6. – P. 675–676.
42. Twin-to-twin pancreas transplantation: reversal and reenactment of the pathogenesis of Type I diabetes / D.E. Sutherland, R. Sibley, X.Z. Xu, et al. // *Trans. Assoc. Am. Physicians*. – 1984. – Vol. 97. – P. 80–87.
43. Islet cell autoimmunity in Type I diabetic patients after HLAmismatched pancreas transplantation / E. Bosi, G.F. Bottazzo, A. Secchi, et al. // *Diabetes*. – 1989. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 82–84.
44. Characterization of T lymphocytes infiltrating human pancreas allograft affected by isletitis and recurrent diabetes / P. Santamaria, R.E. Nakhleh, D.E. Sutherland, J.J. Barbosa // *Diabetes*. – 1992. – Vol. 41, N.1. – P. 53–61.
45. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts / G. Tyden, F.P. Reinholt, G. Sundkvist, J. Bolinder // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, N.12. – P. 860–863.
46. Modulation of humoral islet autoimmunity by pancreas allotransplantation influences allograft outcome in patients with Type 1 diabetes / S. Braghi, E. Bonifacio, A. Secchi, et al. // *Diabetes*. – 2000. – Vol. 49, N.2. – P. 218–224.
47. Саенко, В.Ф. Симультанная трансплантация поджелудочной железы и почки от живого родственного донора / В.Ф. Саенко, О.Г. Котенко, А.В. Скумс // *Клінічна хірургія*. – 2005. – № 11/12. – С. 97.
48. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным инсулинозависимым сахарным диабетом / В.И. Шумаков, С.Н. Игнатенко, Г.Н. Петров и др. // *Хирургия*. – 1991. – № 7. – С. 3–8.
49. Каабак, М.М. Комбинированная трансплантация панкреатодуоденального комплекса и почки / М.М. Каабак, А.К. Зокоев, Н.Н. Бабенко // *Хирургия*. – 2013. – № 2. – С. 109–118.
50. Lacy, P. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas / P. Lacy, M. Kostianovsky // *Diabetes*. – 1967. – Vol. 16, N.1. – P. 35–39.
51. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement / A.G. Tzakis, C. Ricordi, R. Alejandro, et al. // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336, N.8712. – P. 402–405.
52. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen / A.M. Shapiro, J.R. Lakey, E.A. Ryan, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, N.4. – P. 230–238.
53. Sutherland, D.E. Pancreatic islet cell transplantation / D.E. Sutherland, A.J. Matas, J.S. Najarian // *Surg. Clin. North. Am.* – 1978. – Vol. 58, N.2. – P. 365–382.
54. Matsumoto, S. Clinical allogeneic and autologous islet cell transplantation: update / S. Matsumoto S. // *Diabetes Metab J.* – 2011. – Vol. 35, N.3. – P. 199–206.
55. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation / A.M. Shapiro, C. Ricordi, B.J. Hering, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355, N.13. – P. 1318–1330.
56. Five-year follow-up after clinical islet transplantation / E.A. Ryan, B.W. Paty, P.A. Senior, et al. // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54, N.7. – P. 2060–2069.
57. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes / B.J. Hering, R. Kandaswamy, J.D. Ansite, et al. // *JAMA*. – 2005. – Vol. 293, N.7. – P. 830–835.
58. Matsumoto, S. Autologous islet cell transplantation to prevent surgical diabetes / S. Matsumoto // *J. Diabetes*. – 2011. – Vol. 3, N.4. – P. 328–336.
59. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis / K. Bramis, A.N. Gordon-Weeks, P.J. Friend, et al. // *Br. J. Surg.* – 2012. – Vol. 99, N.6. – P. 761–766.
60. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis / D.E. Sutherland, D.M. Radosevich, M.D. Bellin, et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2012. – Vol. 214, N.4. – P. 409–424.

References

1. Report of task force team for basic statistical study of Korean diabetes mellitus: diabetes in Korea 2007. Task Force Team for Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus: Korean Diabetes Association, Health Insurance Review & Assessment Service. Seoul: Goldfishery, 2008.
2. Gruessner A.C., Sutherland D.E. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Clin. Transpl.* 2008. 45–56.
3. Minkowski O. Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1892; 29: 90–96.
4. Williams P.W. Notes on diabetes treated with extract and grafts of sheep's pancreas. *Br. Med. J.* 1894; 19: 1303–1304.
5. Kelly W.D., Lillehei R.C., Merkel F.K., et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* 1967; 61 (6): 827–837.
6. Gliedman M.L., Gold M., Whittaker J., et al. Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery.* 1973; 74 (2): 171–180.
7. Merkel F.K., Ryan W.G., Armbruster K., et al. Pancreatic transplantation for diabetes mellitus. *IMJ III Med. J.* 1973; 144 (5): 477–479.
8. Sollinger H.W., Kamps D., Cook K., et al. Segmental pancreatic allotransplantation with high-dose cyclosporine and low-dose prednisone. *Transplant. Proc.* 1983; 15 (4) Suppl. 1, 2: 2997–3000.
9. Nghiem D.D., Corry R.J. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am. J. Surg.* 1987; 153 (4): 405–406.
10. Starzl T.E., Iwatsuki S., Shaw B.W., et al. Pancreaticoduodenal transplantation in humans. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984; 159 (4): 265–272.
11. Rosenlof L.K., Earnhardt R.C., Pruett T.L., et al. Pancreas transplantation. An initial experience with systemic and portal drainage of pancreatic allografts. *Ann. Surg.* 1992; 215 (6): 586–595.
12. Gaber A.O., Shokouh-Amiri M.H., Hathaway D.K., et al. Results of pancreas transplantation with portal venous and enteric drainage. *Ann. Surg.* 1995; 221 (6): 613–622.
13. Gruessner R.W., Kandaswamy R., Denny R.J. Laparoscopic simultaneous nephrectomy and distal pancreatectomy from a live donor. *Am. Coll. Surg.* 2001; 193 (3): 333–337.
14. Boggi S., Signori S., Vistoli F., et al. Laparoscopic Robot-Assisted Pancreas Transplantation: First World Experience. *Transplantation.* 2012; 93 (2): 201–206.
15. Nath D.S., Gruessner A.C., Kandaswamy R., et al. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Transplant.* 2005; 19 (6): 792–797.
16. Gruessner R.W., Sutherland D.E., Troppmann C., et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 185 (2): 128–144.
17. Takahashi K., Saito K., Takahara S., et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (7): 1089–1096.
18. Barr M.L., Belghiti J., Villamil F.G., et al. A report of the Vancouver forum on the care of live organ donor: lung, liver, pancreas and intestine data and medical guidelines. *Transplantation.* 2006; 81 (10): 1373–1385.
19. Tan M., Kandaswamy R., Sutherland D., Gruessner R.W. Live donor pancreas transplantation. In: Corry R.J., Shapiro R., eds. *Pancreatic Transplantation*. New York: Informa healthcare, 2007. 55 p.
20. Organ Procurement and Transplantation Network. Available at: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>
21. Boggi U., Amorese G., Marchetti P., Mosca F. Segmental live donor pancreas transplantation: review and critique of rationale, outcomes, and current recommendations. *Clin. Transplant.* 2011; 25 (1): 4–12.
22. Matsumoto S., Okitsu T., Iwanaga Y., et al. Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. *Lancet.* 2005; 365: 1642.
23. Gruessner R.W., Sutherland D.E., Gruessner A.C. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am. J. Transplant.* 2004; 4 (12): 2018–2026.
24. Poommipanit N., Sampaio M.S., Cho Y., et al. Pancreas after living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant: an analysis of the organ procurement transplant network/ united network of organ sharing database. *Transplantation.* 2010; 89 (12): 1496–1503.
25. Sollinger H.W., Sasaki T.M., D'Alessandro A.M., et al. Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage. *Surgery.* 1992; 112 (4): 842–845.
26. Stratta R.J., Gaber A.O., Shokouh-Amiri M.H., et al. A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation. *Surgery.* 2000; 127 (2): 217–226.
27. Katz H., Homan M., Velosa J., et al. Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325 (18): 1278–1283.
28. Troppmann C., Gruessner A.C., Benedetti E., et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and non-operative risk factor analysis. *J. Am. Coll. Surg.* 1996; 182 (4): 285–316.
29. Rostambeigi N., Kudva Y.C., John S., et al. Epidemiology of infections requiring hospitalization during long-term follow-up of pancreas transplantation. *Transplantation.* 2010; 89 (9): 1126–1133.
30. Yan S., Ding Y., Sun F., et al. Pre-treatment of Cisplatin in Recipients Attenuates Post-Transplantation Pancreatitis in Murine Model. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (3): 298–309.
31. Han D.J., Sutherland D.E. Pancreas Transplantation. *Gut Liver.* 2010; 4 (4): 450–465.
32. McCullough K.P., Keith D.S., Meyer K.H., et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998–2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (4 Pt. 2): 894–906.
33. Sampaio M.S., Poommipanit N., Cho Y.W., et al. Transplantation with pancreas after living donor kidney vs. living donor kidney alone in type 1 diabetes mellitus recipients. *Clin Transplant.* 2010; 24 (6): 812–820.
34. Schenker P., Vonend O., Krüger B., et al. Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years. *Transpl. Int.* 2011; 24 (2): 136–142.
35. Sutherland D.E., Najarian J.S., Gruessner R. Living versus cadaver donor pancreas transplants. *Transplant. Proc.* 1998; 30 (5): 2264–2266.

36. Venstrom J.M., McBride M.A., Rother K.I., et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA*. 2003; 290 (21): 2817–2823.
37. Tyden G., Bolinder J., Solders G., et al. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation*. 1999; 67 (5): 645–648.
38. Rayhill S.C., D'Alessandro A.M., Odorico J.S., et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a difference in survival? *Ann. Surg.* 2000; 231 (3): 417–423.
39. Ojo A.O., Meier-Kriesche H.U., Hanson J.A., et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation*. 2001; 71 (1): 82–90.
40. Bunnapradist S., Gritsch H.A., Peng A., et al. Dual kidneys from marginal adult donors as a source for cadaveric renal transplantation in the United States. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14 (4): 1031–1036.
41. Gruessner R.W., Sutherland D.E., Gruessner A.C. Survival after pancreas transplantation. *JAMA*. 2005; 293 (6): 675–676.
42. Sutherland D.E., Sibley R., Xu X.Z., et al. Twin-to-twin pancreas transplantation: reversal and reenactment of the pathogenesis of Type I diabetes. *Trans. Assoc. Am. Physicians*. 1984; 97: 80–87.
43. Bosi E., Bottazzo G.F., Secchi A., et al. Islet cell autoimmunity in Type I diabetic patients after HLA mismatched pancreas transplantation. *Diabetes*. 1989; 38 Suppl. 1: 82–84.
44. Santamaria P., Nakhleh R.E., Sutherland D.E., Barbosa J.J. Characterization of T lymphocytes infiltrating human pancreas allograft affected by isletitis and recurrent diabetes. *Diabetes*. 1992; 41 (1): 53–61.
45. Tyden G., Reinholt F.P., Sundkvist G., Bolinder J. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (12): 860–863.
46. Braghi S., Bonifacio E., Secchi A., et al. Modulation of humoral islet autoimmunity by pancreas allotransplantation influences allograft outcome in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49 (2): 218–224.
47. Saenko V.F., Kotenko O.G., Skums A.V. Simul'tannaya transplantatsiya podzheludchnoy zhelezy i pochki ot zhivogo rodstvennogo donora. [Simultaneous transplantation of pancreas and kidney from a living related donor]. *Klinichna khirurgiya*. 2005; 11/12: 97. (In Russian).
48. Shumakov V.I., Ignatenko S.N., Petrov G.N., et al. Transplantatsiya pochki i podzheludchnoy zhelezy bol'nym insulinozavisimym sakharnym diabetom. [Kidney transplantation and pancreatic cancer patients with insulin-dependent diabetes mellitus]. *Khirurgiya*. 1991; 7: 3–8. (In Russian).
49. Kaabak M.M., Zokoev A.K., Babenko N.N. Kombinirovannaya transplantatsiya pankreatoduodenalnogo kompleksa i pochki. [Combined transplantation pancreatoduodenal complex and kidneys]. *Khirurgiya*. 2013; 2: 109–118. (In Russian).
50. Lacy P., Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes*. 1967; 16 (1): 35–39.
51. Tzakis A.G., Ricordi C., Alejandro R., et al. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. *Lancet*. 1990; 336 (8712): 402–405.
52. 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; 343 (4): 230–238.
53. Sutherland D.E., Matas A.J., Najarian J.S. Pancreatic islet cell transplantation. *Surg. Clin. North. Am.* 1978; 58 (2): 365–382.
54. Matsumoto S. Clinical allogeneic and autologous islet cell transplantation: update. *Diabetes Metab J.* 2011; 35 (3): 199–206.
55. Shapiro A.M., Ricordi C., Hering B.J., et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (13): 1318–1330.
56. Ryan E.A., Paty B.W., Senior P.A., et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes*. 2005; 54 (7): 2060–2069.
57. Hering B.J., Kandaswamy R., Ansite J.D., et al. Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA*. 2005; 293 (7): 830–835.
58. Matsumoto S. Autologous islet cell transplantation to prevent surgical diabetes. *J. Diabetes*. 2011; 3 (4): 328–336.
59. Bramis K., Gordon-Weeks A.N., Friend P.J., et al. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2012; 99 (6): 761–766.
60. Sutherland D.E., Radosevich D.M., Bellin M.D., et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 214 (4): 409–424.