

Трансплантация поджелудочной железы: исторический обзор

А.В. Пинчук

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Контакты: Алексей Валерьевич Пинчук avpin@rambler.ru

Обзор посвящен истории развития трансплантации поджелудочной железы, начиная с первых пересадок, выполненных за рубежом, и до последних достижений в мире в этой области.

Ключевые слова: трансплантация, поджелудочная железа, сахарный диабет, инсулинорезистентность, сочетанная аллотрансплантация, нефропатия, нейропатия

Pancreas transplantation: a historical survey

A.V. Pinchuk

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

The review reflects the history of pancreas transplantation (PT), which is closely associated with transplantation of other organs. It covers its main stages and calls the names of outstanding surgeons who have made a considerable contribution to the evolution of PT.

Key words: transplantation, pancreas, diabetes mellitus, immunosuppression, survival

Сахарный диабет (СД) по определению Всемирной организации здравоохранения — это группа метаболических заболеваний, развивающихся в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или сочетания этих факторов [1]. Постоянное повышение уровня гликемии (основного проявления заболевания) обусловлено полным (абсолютным) и релятивным (относительным) недостатком инсулина, который ведет к нарушению углеводного, жирового и белкового обменов. Клинически СД — это синдром хронической гипергликемии и глюкозурии, обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, приводящей к нарушению обмена веществ, генерализованному поражению сосудов (диабетические макро- и микроангиопатии характерной преимущественной локализации), невропатии и патологическим изменениям в различных органах и тканях. В настоящее время СД считается одной из основных причин развития почечной недостаточности и слепоты у взрослых, ведущим фактором развития импотенции и основной причиной ампутаций конечностей, а также лидирующим хроническим заболеванием у детей, ассоциированным с низким качеством жизни.

Открытие инсулина, сделанное F.G. Banting и С.Н. Best в 1922 г., значительно изменило прогноз выживаемости пациентов с СД [1, 3]. Диабет перестал считаться смертельной патологией, его стали относить к группе хронических заболеваний. Увеличение про-

должительности жизни привело к развитию вторичных микрососудистых осложнений диабета (со временем стало очевидно, что они обусловлены гипергликемией). Лечение путем введения экзогенного инсулина предотвращает развитие острых метаболических осложнений и при достижении стойкой эугликемии уменьшает частоту микрососудистых осложнений. Но даже у пациентов с хорошо контролируемой гликемией ни одна схема инсулинотерапии не сравнится с секрецией эндогенного инсулина здоровой поджелудочной железой (ПЖ), моментально реагирующей на изменение концентрации глюкозы в крови. С того момента, как СД был признан следствием дефекта внутренней секреции ПЖ, трансплантация поджелудочной железы (ТПЖ) как идея для лечения этого заболевания стала обретать свои очертания. Цель ТПЖ — установить такой контроль уровня гликемии, который обеспечивался бы физиологической секрецией инсулина эндокринно-полноценной ПЖ по механизму постоянной обратной связи для улучшения качества жизни и уменьшения вторичных диабетических осложнений у пациентов с инсулинопотребной формой сахарного диабета.

История ТПЖ может быть описана в контексте эволюции хирургической техники, стратегии иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и методов диагностики отторжения, результатов долговременного наблюдения за влиянием достигнутой эугликемии на метаболизм и вторичные диабетические осложнения.

Хирургическая техника

История ТПЖ тесно связана с трансплантацией других органов, развитием клинической и экспериментальной трансплантологии и эволюцией методов лечения СД. С конца 1920-х до середины 1960-х годов на подопытных животных были разработаны различные экспериментальные методики аллогенной ТПЖ, в последующем нашедшие клиническое применение.

Первые попытки лечения СД у человека путем ТПЖ или ее фрагментов относятся ко 2-й половине 20-го столетия. Первая ТПЖ человеку была выполнена W. Kelly и R. Lillihei 16 декабря 1966 г. в Университете Миннесоты [2, 4, 29].

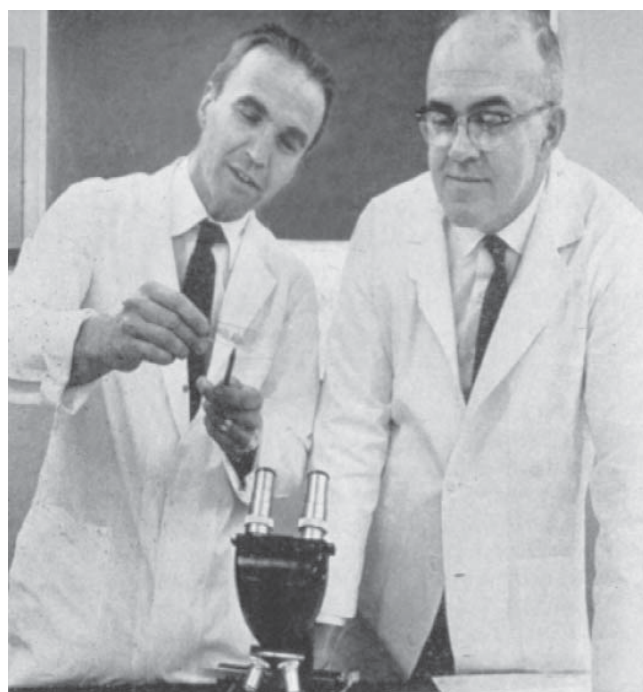
Была выполнена сочетанная аллотрансплантация DLSG (duct-ligated segmental graft — сегмент поджелудочной железы, включающий тело и хвост, с резецированной головкой и лигированным Вирсунговым протоком) и почки больной с терминальной диабетической нефропатией. В результате была достигнута немедленная инсулинонезависимость. Трансплантат ПЖ функционировал в течение 2 мес, после чего больная умерла от развившихся хирургических осложнений и сепсиса. По другим данным, пациентка погибла в результате развившегося отторжения обоих трансплантатов.

Успешный опыт первой ТПЖ способствовал проведению группой W. Kelly и R. Lillihei еще 13 ТПЖ в период с 1966 по 1973 г. Первым 5 пациентам была выполнена чрескожная дуоденостомия пересаженного панкреодуоденального комплекса (ПДК), в следующих 7 случаях было выполнено внутреннее дренирование экзокринного секрета с помощью дуоденоеюностомии на выключенной по Ру-петле тонкой кишки, в последнем случае с формированием панкреатикоеюноанастомоза. У первых 11 пациентов была терминальная хроническая почечная недостаточность в исходе диабетической нефропатии, и ТПЖ сопровождалась одновременной трансплантацией почки. В 3 случаях была выполнена изолированная пересадка ПЖ пациентам без тяжелой почечной патологии. Уровень осложнений был достаточно высок. У 13 реципиентов отмечалась относительно ранняя утрата трансплантата в связи с развитием хирургических осложнений и летальные исходы (на фоне функционирующего трансплантата) в результате различных осложнений, связанных с дренированием экзокринного секрета. Продолжительной инсулинонезависимости (более 1 года) удалось добиться лишь у 1 пациента. Он умер с функционирующей ПЖ после возобновления заместительной почечной терапии в связи с артериальным стенозом и последующим тромбозом артерии почечного аллотрансплантата. Это был случай самой длительной функции трансплантата ПЖ до серии сочетанных пересадок почки и DLSG, проведенных группой G. Gliedman в госпитале Нью-Йорка в начале 1970-х годов, когда у паци-

ента трансплантат функционировал (полная инсулинонезависимость) в течение 5 лет.

В конце 1960-х — начале 1970-х годов во многих трансплантационных центрах было выполнено по 1–2 ТПЖ, однако в 1975 г. только 2 центра систематически выполняли ТПЖ пациентам с СД. Считая, что ранние неудачи были связаны с осложнениями со стороны дуоденальной подковы трансплантата, обе группы в качестве трансплантата использовали DLSG. В Стокгольме С.G. Groth и его коллеги осуществляли кишечное дренирование Вирсунгова протока [20, 36, 50, 60], в то время как группа J.M. Dubernard в Лионе подавляли экзокринную функцию ПЖ путем инъекции склерозирующего синтетического полимера в панкреатический проток [3, 11, 37, 38, 53]. Эта техника представлялась более надежной, однако добиться продолжительной функции ПЖ все еще удавалось редко.

В это же время в Университете Миннесоты стартовала программа клинической трансплантации β -клеток, и в 1974 г. была выполнена первая пересадка островковых клеток. Хотя клинически операции проходили успешно, ни у одного из пациентов не удалось отказаться от введения экзогенного инсулина, и в 1978 г. программа ТПЖ в Университете Миннесоты была возобновлена новой командой хирургов. Первые пересадки были выполнены с использованием DLSG, Вирсунгов проток фрагмента ПЖ свободно открывался в брюшную полость. У самого первого реципиента ПЖ с открытым панкреатическим протоком (железа была пересажена вторым этапом, после пересадки почки) была достигнута инсулиновая независимость, продолжительность которой со-



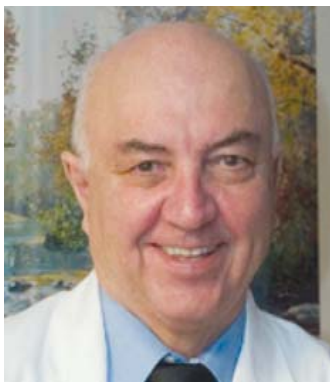
*William D. Kelly (слева) и Richard C. Lillihei.
Университет Миннесоты*



Carl G. Groth



Jean-Michel Dubernard



Hans Sollinger



Thomas Starlz

ставила 17 лет (пациент погиб, упав с лошади). Однако у остальных реципиентов использование техники с открытым панкреатическим протоком оказалось не столь успешным, и что привело к необходимости поиска других способов решения проблемы отведения экзокринного секрета трансплантата ПЖ, часть из которых используется и в настоящее время (склерозирование Вирсунгова протока, кишечное дренирование, дренирование в мочевой пузырь).

В начале 1980-х годов появилось несколько программ, значительно обогативших опыт ТПЖ. Одним из наиболее важных открытий был способ дренирования панкреатического сока в мочевой пузырь. Группа под руководством Н. Sollinger в Университете Висконсина предложила использовать прямой анастомоз панкреатического протока с мочевым пузырем [9, 40], что позволило значительно снизить количество осложнений по сравнению с использованием анастомоза с нативным мочеточником, описанного в работах G. Gliedman [7, 31]. Вскоре после этого D.D. Nghiem и R.J. Corry из Университета Айовы предложили технику, сохраняющую дуоденальную подкову ПЖ для анастомозирования с мочевым пузырем [13, 26, 27, 54]. В свою очередь, T. Starlz с коллегами в Питтсбургском университете «воскресли» технику R. Lillihei [12, 41].

Быстро возросшая популярность пузырьного дренирования панкреатического сока объяснялась тем, что, несмотря на большой процент осложнений по сравнению с отведением секрета в просвет кишечника, острота, выраженность и последствия осложнений были значительно меньше. Кроме того, M. Prieto et al. показали, что снижение амилазы мочи при изолированной ТПЖ служит манифестирующим маркером развития отторжения, на несколько дней опережающим гипергликемию [16, 49, 59]. Правда, при сочетанной трансплантации почки и ПЖ данное обстоятельство не представлялось настолько важным, поскольку в этом случае признаки сопутствующего отторжения почечного трансплантата обычно предшествуют экзокринной или эндокринной дисфункции ПЖ, требуя раннего лечения и реверсии.

Техника с отведением панкреатического секрета в мочевой пузырь через дуоденальный сегмент трансплантата ПЖ была быстро одобрена и принята в большинстве трансплантационных центров и оставалась ведущей хирургической техникой ТПЖ вплоть до начала 1990-х годов. Однако многочисленные хронические осложнения этой методики (мочевая инфекция, рецидивирующая гематурия, ацидоз, дегидратация) приводили к необходимости повторных операций и конверсии на кишечное дренирование примерно в 10 % случаев. Первый опыт такой конверсии был описан W.W. Tom et al. из Университета Цинцинатти в 1987 г. [35,43].

Трансплантация сегмента ПЖ к этому времени практически повсеместно утратила свое значение по причине совершенствования техники пересадки целого ПДК. Но относительная успешность пересадки сегмента ПЖ привела в 1979 г. к первому опыту трансплантации островковых клеток и сегмента ПЖ от живых доноров в Университете Миннесоты и с того времени в нем выполнено более 130 таких трансплантаций (6 % трансплантаций ПЖ в этой клинике).

Кроме способа отведения панкреатического секрета трансплантата ПЖ, используемые в разных центрах хирургические техники ТПЖ различались местом расположения трансплантата ПЖ и характером венозного оттока от трансплантата. Были предложены системный (кавальный) отток с анастомозированием портальной вены ПЖ и нижней полую или подвздошными венами реципиента, а также воротный (портальный), когда венозный отток от железы осуществлялся в систему брыжеечных вен, проходя, таким образом, через печень, что представляется наиболее физиологичным. Системный уровень инсулина у реципиентов ПЖ ниже при портальном оттоке и достоверно выше при системном (кавальном) оттоке, однако ни одно из исследований не подтвердило, что портальный отток крови имеет какие-либо другие преимущества перед системным в профилактике вторичных осложнений диабета. Поэтому большинство хирургов предпочитают размещать ПЖ в подвздошной области, используя для реваскуляризации ПДК подвздошные сосуды реципиента.

С увеличением количества трансплантаций развивалась техника сохранения сосудов ПЖ и печени при их изолированной трансплантации и реконструкции артериального русла трансплантата ПЖ. В 1980-х годах несколько авторов независимо друг от друга описали технику сохранения общей печеночной артерии печеночного трансплантата за счет использования Y-образного протеза общей подвздошной артерии донора, которая соединялась с селезеночной и верхней брыжеечной артерией, питая весь ПДК. В тот же период у нескольких пациентов был выполнен анастомоз селезеночной вены сегмента ПЖ, полученной от живого донора, с верхнебрыжеечной веной реципиента. В Кембридже R. Calne впервые осуществил трансабдоминальный доступ к селезеночной вене реципиента и выполнил панкреатикогастростомию для дренирования секрета трансплантата ПЖ [30]. Группа хирургов из Барселоны также использовала селезеночную вену реципиента, но только через ретроперитонеальный доступ, с формированием стомы между протоком ПЖ и мочевым пузырем для дренирования экзокринного секрета. Доступ к системе портальной вены осуществлялся через верхнюю брыжеечную вену (Стокгольм) и через нижнюю брыжеечную вену (Университет Миннесоты) в сочетании с кишечным дренированием панкреатического секрета в обеих клиниках. В начале 1990-х годов L.K. Rosenlof et al. из Университета Вирджинии описали серию операций с кишечным дренированием целого ПДК с анастомозированием портальной вены трансплантата и верхнебрыжеечной вены реципиента [32, 52], а к середине 1990-х годов эту технику стали использовать повсеместно. Группа из Пизы пошла дальше в совершенствовании хирургической техники для дренирования портальной вены ПДК из ретроцекального доступа. Эта методика, как описано A.De Roover и R. Hummel [14, 15, 28], позволяет напрямую анастомозировать Y-образный протез ПДК с правой подвздошной артерией без прохождения через брыжейку тонкого кишечника, хотя впоследствии для формирования кишечного анастомоза через брыжейку проводится конец тощей кишки реципиента, выключенный по Ру.

Подводя итоги эволюции хирургической техники ТПЖ, подчеркнем, что история развития ТПЖ начиналась с трансплантации целого органа в конце 1960-х и начале 1970-х годов, прошла этап пересадки преимущественно сегмента ПЖ в конце 1970-х и начале 1980-х и вновь вернулась к трансплантации цельной железы. Кишечное дренирование, склерозирование Вирсунгова протока и отведение панкреатического секрета в мочевой пузырь применялись поочередно с начала 1970-х до середины 1980-х годов. Последний вариант до сих пор является доминирующей хирургической техникой при изолированной ТПЖ в некоторых центрах, однако при сочетанной трансплантации почки и ПЖ с конца 1990-х

годов и до настоящего момента лучшей хирургической техникой считается ТПЖ с кишечным дренированием.

Техника трансплантации целого ПДК с системным вариантом венозного оттока и кишечным дренированием экзокринного секрета, первоначально разработанная R. Lillihai, близка к используемой в настоящее время большинством хирургов (хотя многие отказываются от формирования Y-образного анастомоза по Ру). Это объясняется тем, что, несмотря на одинаковую частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде, количество отдаленных осложнений после пузырного дренирования существенно выше. Ранняя же диагностика отторжения трансплантата ПЖ по уровню амилазы мочи эффективна лишь при изолированной ТПЖ, в то время как при сочетанной пересадке почки и ПЖ от одного донора, рост сывороточного креатинина является «заменным» маркером отторжения, в которое вовлечены оба органа. При изолированной ТПЖ с пузырным дренированием отторжение в конечном счете всегда приводит к падению уровня амилазы мочи. По этим причинам техника пузырного дренирования при ТПЖ с использованием мочеточника (после ее внедрения G. Gliedman) просуществовала около 40 лет, и более 25 лет успешно используется техника прямого дренирования в мочевой пузырь, предложенная H. Sollinger [40].

Иммуносупрессивная терапия

Протоколы ИСТ, используемые у реципиентов ПЖ, не отличаются от таковых при трансплантации почки. С середины прошлого века и до начала 1980-х годов единственными универсальными препаратами базисной иммуносупрессии были азатиоприн и глюкокортикоиды. В 1980 г. годовая выживаемость трансплантата ПЖ составляла 20 %. После начала клинического применения циклоспорина в качестве основного иммуносупрессивного агента к середине 1980-х годов годовая выживаемость достигла 75 % при сочетанной трансплантации почки и ПЖ и 50 % при изолированной ТПЖ. Внедрение в клинические протоколы иммуносупрессии микофенолатов и такролимуса в середине позапрошлого десятилетия, как показали данные D. Sutherland и R. Gruessner, повысило годовую выживаемость трансплантированной ПЖ до 80 % у всех категорий пациентов [57].

Интересен исторический факт: впервые диабетогенный эффект циклоспорина был описан при применении у пациента именно после трансплантации ПЖ. Другой ингибитор кальциневрина, такролимус, обладает этим свойством даже в большей степени. Несмотря на это, частота выявления индуцированной ингибиторами кальциневрина гипергликемии у реципиентов ПЖ не превышает таковую у реципиентов других органов, а показатели отдаленной инсулинонезависимости у реципиентов ПЖ, получающих



David Sutherland



Rainer Gruessner

эти препараты, выше, чем у больных, ИСТ у которых не предусматривает применения ингибиторов кальциневрина.

Диагностика и лечение кризов отторжения у реципиентов ПЖ основаны на тех же принципах, что и у реципиентов других органов. Появление дисфункции трансплантата позволяет предположить наличие его отторжения. При необходимости выполняется биопсия [6, 51] и при гистологическом подтверждении отторжения иммуносупрессия временно усиливается. Раньше биопсию трансплантата ПЖ выполняли открытым способом через повторную лапаротомию, затем, в эру пузырьного дренирования — цистоскопически [18]. В настоящее время биопсия ПЖ выполняется преимущественно чрескожным пункционным методом, с использованием оригинальной хирургической техники [19, 55]. Протокольные биопсии ПЖ введены в обязательную практику лишь в нескольких центрах, что, вероятно, отчасти оправдано при кишечном варианте дренирования изолированной ПЖ, когда единственным ранним маркером отторжения служит повышение уровня сывороточных ферментов ПЖ — повышение скоротечное, исчезающее при прогрессировании отторжения и поэтому легко упускаемое.

Влияние ТПЖ на изучение патогенеза СД и диабетических осложнений

В течение десятилетий продолжался спор относительно того, являются ли диабетические осложнения вторичным следствием нарушенного углеводного метаболизма. Для решения этих споров в начале 1980-х годов было организовано Исследование по контролю диабета и его осложнений. Результаты, впервые опубликованные в 1993 г., показали, что снижение уровня гликозилированного гемоглобина (как отражение среднего уровня содержания сахара в крови), наблюдаемое у больных, сопровождалось снижением развития ретинопатии, нейропатии, нефропатии. Однако еще в 1980-х годах, задолго до опубликования ре-

зультатов этого исследования, пристальные наблюдения за пациентами после ТПЖ позволили ответить на этот вопрос.

Еще в 1970-х годах было известно, что в здоровых почках, трансплантированных пациентам с СД, развивалась диабетическая нефропатия. Так, S.O. Bohman в 1985 г. показал, что если у реципиентов почки и ПЖ не наблюдалось отторжения трансплантатов, то не отмечалось и развития диабетической нефропатии в трансплантированной почке [44, 47]. Немногим позже R.W. Bilous et al. сделали вывод о том, что успешная ТПЖ способствует инволюции или стабилизации вторичных диабетических изменений в ранее трансплантированной почке. Эти данные были подтверждены продолжительными исследованиями, проведенными в 1990-х годах: P. Fioretto et al. показали, что изменения, характерные для диабетической нефропатии, у реципиентов изолированной ПЖ могут инволюционировать и в собственных почках [10].

Изучая диабетическую нейропатию, G. Solders et al. [21, 22] при обследовании реципиентов, которым была проведена сочетанная аллотопическая трансплантация почки и ПЖ, и W.R. Kennedy [25] (Университет Миннесоты) на примере успешных изолированных ТПЖ показали явный регресс проявлений нейропатии и, напротив, их неуклонное прогрессирование у пациентов, которым трансплантация не проводилась или у которых пересадка оказалась неудачной. Они же показали улучшение выживаемости пациентов с нейропатией после ТПЖ. Наконец, R.C. Ramsay et al. (Университет Миннесоты) отметили, что у больных с диабетической ретинопатией изменения в сетчатке через 3 года после успешной ТПЖ выявлялись всего в 30 % случаев [45]. При этом исследователи отмечали стабилизацию состояния сетчатки в отличие от пациентов, у которых трансплантация была неудачной и наблюдалось дальнейшее прогрессирование ретинопатии. Ни у одного из пациентов, исходно не страдавших ретинопатией, ее развития в период функционирования трансплантата ПЖ не возникало. Эти выводы были сделаны задолго до того, как Исследование по контролю диабета и его осложнений было закончено.

Длительное время объектом разногласий был вопрос о патогенезе заболевания, решению которого способствовало наблюдение за реципиентами ПЖ. К началу 1980-х годов еще не сложилось устойчивое мнение о том, что именно приводит к деструкции островковых клеток ПЖ у страдающих СД. Выявить основную причину этого процесса у пациентов с СД 1-го типа — нарушение аутоиммунных реакций — окончательно удалось в 1980-х годах сотрудникам Университета Миннесоты при наблюдении за реципиентами ПЖ, которым пересаживали сегмент ПЖ от их идентичных здоровых близнецов [17, 23, 46]. Первым 3 реципиентам в этой серии наблюдений

профилактическая ИСТ не проводилась (поскольку органы от однояйцовых близнецов не подвержены отторжению), и во всех 3 случаях через несколько месяцев после трансплантации развились аутоиммунное воспаление островковых клеток (не отторжение — подтверждено гистологически) и возвратный диабет. Напротив, у реципиентов сегмента ПЖ от однояйцовых близнецов, получавших ИСТ, заболевание не возобновлялось. Удивительно, но аутоиммунные реакции, вызывающие деструкцию островковых клеток ПЖ, могут быть надежно подавлены с помощью ИСТ, назначаемой для профилактики отторжения трансплантата [46].

Таким образом, именно результаты наблюдения за реципиентами ПЖ послужили доказательством того, что СД 1-го типа — аутоиммунное заболевание, а осложнения диабета, возникающие в различных органах, являются вторичными по отношению к метаболическим нарушениям.

Выбор реципиентов

Кроме изучения динамики вторичных осложнений СД, в 80-х годах прошлого века были проведены исследования, доказавшие значительное улучшение качества жизни реципиентов ПЖ вследствие достижения инсулинонезависимости в результате успешной ТПЖ. Это заставило рассматривать ТПЖ как метод лечения СД 1-го типа на любой стадии заболевания. Однако наиболее физиологичным способом лечения диабета представляется трансплантация функционирующих β -клеток. В идеале она должна быть максимально проста и представлять собой инъекцию взвеси отдельных клеток.

Клиническое достижение иммунологической толерантности представляется, возможно, недалекой, но все еще перспективой, поэтому при трансплантации как ПЖ, так и островковых клеток иммуносупрессия остается необходимым условием. ТПЖ и островковых клеток показана больным с терминальной диабетической нефропатией или же реципиентам почечного трансплантата, которые вынуждены получать ИСТ. В последние десятилетия ежегодно выполняется более тысячи ТПЖ (преимущественно в США), при этом около 70 % составляют сочетанные трансплантации почки и ПЖ. В 1980-х годах изолированные ТПЖ рутинно выполнялись лишь в Университете Миннесоты. Из 1000 ТПЖ, проведенных в этой клинике до начала 3-го тысячелетия, около 250 проведены после трансплантации почки, свыше 300 — изолированные ТПЖ, более 400 — сочетанные трансплантации почки и ПЖ. С начала же 2000-х годов в Миннесоте проведено уже 500 только изолированных ТПЖ. Н. Sollinger сообщает о выполненных к началу 2008 г. в Висконсине 500 изолированных ТПЖ и более 1000 сочетанных трансплантаций почки и ПЖ. К этому же времени в Миннесоте суммарно во всех категориях про-

ведено свыше 2000 операций, включая 750 ТПЖ после трансплантации почки и около 600 изолированных трансплантаций ПЖ.

Фактор, резко сужающий показания к изолированной ТПЖ, — это необходимость иммуносупрессии. Большинство таких операций проводится реципиентам, которым ранее была выполнена аллотрансплантация почки и которые уже принимают препараты для предотвращения отторжения. В отношении этих пациентов необходимо принимать во внимание только хирургический риск операции. В связи с увеличением доли реципиентов, не имеющих диабетического поражения почек, возникает необходимость в ИСТ, лишенной нефротоксичности. В США ежегодно для трансплантации используется как минимум 1 орган от каждого из 8000 трупных доноров, но изъятие ПЖ проводится лишь у 16 % доноров. Могут ли быть упрощены донорские критерии на фоне увеличения как числа пациентов, внесенных в «Лист ожидания», так и времени ожидания? Очевидно, нет. Но в такой ситуации появляется стимул для увеличения трансплантаций сегмента ПЖ, эксплантируемого у живого донора. Подобный клинический опыт, в том числе с использованием миниинвазивной лапароскопической техники, уже есть.

Хирургические осложнения одинаковы для всех категорий пациентов. При сочетанной пересадке почки и ПЖ отмечается более высокая выживаемость органов, чем при изолированных трансплантациях ПЖ, поскольку имеется возможность использовать уровень креатинина в качестве раннего (до развития гипергликемии) маркера отторжения обоих органов, а также предотвращается развитие диабетической нефропатии пересаженной почки. У пациентов же после изолированной ТПЖ уровень креатинина не имеет прогностической ценности, а показательна только экзокринная дисфункция ПЖ. К 5 годам после трансплантации лишь у половины реципиентов сохраняется инсулинонезависимость. При отторжении повышение уровня амилазы и липазы крови кратковременны, при прогрессировании отторжения их уровень возвращается к норме ввиду прекращения экзокринной функции, поэтому при нерегулярном (более недели) мониторинге можно легко не заметить отторжения у пациентов с кишечным дренированием панкреатического секрета, пока о нем не будет свидетельствовать гипергликемия. У пациентов с пузырным дренированием снижение амилазы мочи не является кратковременным и требует менее регулярного мониторинга, но для того чтобы избежать осложнений со стороны мочевого пузыря, более желательно осуществлять кишечное дренирование. Чтобы сделать кишечное дренирование «золотым стандартом» при изолированной ТПЖ, необходим маркер отторжения, который был бы чувствительным, специфическим (как креатинин) и не таким кратковременным. Протеолитический анализ также может быть использован для

иммунологического мониторинга (а также для подсчета Т-клеток памяти и для «подгонки» иммуносупрессии), и это может быть преимуществом в технологии определения раннего отторжения. Эти маркеры могут продлить срок выживания трансплантата ПЖ при изолированной пересадке до уровня, имеющегося при сочетанной трансплантации ПЖ и почки, и в дальнейшем повысить преимущества изолированной ТПЖ перед сочетанной в показателях выживаемости пациентов. Изолированная ТПЖ выполняется пациентам, которым пересажена почка от живого донора, для того чтобы избежать диализа и уменьшить высокий риск смертности во время ожидания трупной почки или сочетанной операции.

Необходимость иммуносупрессии, более или менее нефротоксичной, ограничивает ТПЖ или трансплантацию островковых клеток, но даже при решении этой проблемы всегда будет существовать дефицит доноров для лечения всех нуждающихся. В связи

с этим возникает необходимость изучения эффективности трансплантации стволовых клеток, ксеногенных островковых клеток, регенерации эндогенных β-клеток (с подавлением иммунитета при СД 1-го типа), в конце концов — замещение аллотрансплантатов β-клеток (ПЖ или островковые клетки) при СД 1-го типа и компенсированном СД 2-го типа.

Действительная долговременная эффективность ТПЖ все еще не представляется очевидной. В настоящее время известно лишь о 16 реципиентах с функционирующей пересаженной ПЖ, которым операция была выполнена до 1986 г., и ни одного, кому бы пересадили ПЖ до 1981 г. [8]. Однако, по данным Международного регистра трансплантаций поджелудочной железы, созданного по решению участников конференции в Лионе еще в 1980 г. и ежегодно публикующего свои отчеты, прослеживается постоянное улучшение результатов ТПЖ, в том числе долгосрочных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бепреп М., Старостина Е.Г., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. Heidelberg: Springer-Verlag, 1990; с.1–13, 25–51.
2. Трансплантология. Руководство. Под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995; Тула: Репроникс Лтд, 1995. 391 с.
3. Dubernard J.M., Treaeager J., Neyra P. et al. A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man. *Surgery* 1978;84:633–40.
4. Kelly W.D., Lillehei R.C., Merkel F.K. et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum alone with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967;61:820–7.
5. Abhinav Humar, Arthur J. Matas, William D. Payne. Atlas of Organ Transplantation. Springer, 2006; p. 339.
6. Drachenberg C.B., Odorico J., Demetris A.J. et al. Banff schema for grading pancreas allograft rejection: working proposal by a multidisciplinary international consensus panel. *Am J Transplant* 2008;8(6):1237–49.
7. Sollinger H.W., Cook K., Kampe D. et al. Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplantation proceedings* 1984 Jun;16(3):749–51.
8. Clinical transplants 2008. J. Michael Cecka, Paul I. Terasaki, eds. 2009; p. 550.
9. Sollinger H.W., Glass N.R., Southard J.H., Belzer F.O. Current status of organ transplantation. *Clinics in laboratory medicine* 1983;3(4):763–78.
10. Fioretto P., Mauer S.M., Bilous R.W. et al. Effects of pancreas transplantation on glomerular structure in insulin-dependent diabetic patients with their own kidneys. *Lancet* 1993;342(8881):1193–6.
11. Secchi A., Dubernard J.M., Rocca E.L. et al. Endocrinometabolic effects of whole versus segmental pancreas allotransplantation in diabetic patients — a two-year follow-up. *Transplantation* 1991;51(3):625–9.
12. Corry R.J., Egidi M.F., Shapiro R. et al. Enteric drainage of pancreas transplants revisited. *Transplantation proceedings* 1995;27(6):3048–9.
13. Nghiem D.D., Pitzon R.H., Corry R.J. Evaluation of techniques of controlling exocrine drainage after segmental pancreatectomy in dogs. Implications for pancreatic transplantation. *Arch Surg* 1985;120(10):1132–7.
14. Hummel R., Langer M., Wolters H.H. et al. Exocrine drainage into the duodenum: a novel technique for pancreas transplantation. *Transplant int* 2008;21(2):178–81.
15. De Roover A., Detry O., Coimbra C. et al. Exocrine pancreas graft drainage in recipient duodenum through side-to-side duodeno duodenostomy. *Transplant int* 2008;21(7):707.
16. Prieto M., Sutherland D.E., Fernandez-Cruz L. et al. Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation* 1987;43(1):73–9.
17. Hellerström C., Andersson A., Groth C.G. et al. Experimental pancreatic transplantation in diabetes. *Diabetes Care* 1988;11 Suppl 1:45–53.
18. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C., Schweitzer E. et al. Histological findings in "incidental" intraoperative pancreas allograft biopsies. *Transplant Proc* 2004;36(3):780–1.
19. Papadimitriou J.C., Drachenberg C.B., Klassen D.K. et al. Histological grading of chronic pancreas allograft rejection/graft sclerosis. *Am J Transplantation* 2003;3(5):599–605.
20. Tydén G., Tibell A., Sandberg J. et al. Improved results with a simplified technique for pancreaticoduodenal transplantation with enteric exocrine drainage. *Clin transplant* 1996;10(3):306–9.
21. Solders G., Tydén G., Tibell A. et al. Improvement in nerve conduction 8 years after combined pancreatic and renal transplantation. *Transplant Proc* 1995;27(6):3091.
22. Solders G., Tydén G., Persson A., Groth C.G. Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes* 1992;41(8):946–51.
23. Martin-Pagola A., Sisino G., Allende G. et al. Insulin protein and proliferation in ductal cells in the transplanted pancreas of patients with type 1 diabetes and recurrence of autoimmunity. *Diabetologia* 2008;51(10):1803–13.
24. Kidney and Pancreas Transplantation: a practical guide. T.R. Srinivas, Daniel A. Shoskes. Humana Press, 2010; p. 441.
25. Navarro X., Sutherland D.E., Kennedy W.R. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997;42(5):727–36.
26. Nghiem D.D., Gonwa T.A., Corry R.J. Metabolic effects of urinary diversion of exocrine secretions in pancreatic transplantation. *Transplantation* 1987;43(1):70–3.
27. Nghiem D.D., Gonwa T.A., Corry R.J. Metabolic monitoring in renal-pancreatic transplants with urinary pancreatic exocrine diversion. *Transplant proc* 1987; 19(1 Pt 3):2350–1.
28. De Roover A., Coimbra C., Detry O. et al. Pancreas graft drainage in recipient duodenum: preliminary experience. *Transplantation* 2007;84(6):795–7.
29. Duck Jong Han, David E.R. Sutherland. Pancreas Transplantation. *Gut and liver* 2010; 4(4): 450–65.
30. Brons I.G., Calne R.Y. Pancreas transplan-

- tation: the Cambridge experience. *Transplant proc* 1987;19(4 Suppl 4):11–6.
31. Sollinger H.W., Kalayoglu M., Belzer F.O. Pancreas transplantation: the University of Wisconsin experience. *Clin transplants* 1987;103–8.
32. 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):586–95.
33. Shyr Y.M. Pancreas transplantation. *J Chin Med Assoc* 2009;72(1):4–9.
34. Pancreas, islet, and stem cell transplantation for diabetes, second edition. Edited by Nadey S. Hakim et al. OXFORD University Press, 2010; p. 526.
35. Munda R., Tom W.W., First M.R. et al. Pancreatic allograft exocrine urinary tract diversion. *Pathophysiology. Transplantation* 1987;43(1):95–9.
36. Lundgren G., Arnep P., Groth C.G. et al. Pancreatic transplantation for diabetes mellitus. Discussion of indications and surgical technique with reference to 3 cases. *Scand J Urol Nephrol* 1975;(29 Suppl):63–5.
37. Traeger J., Dubernard J.M., Touraine J.L. et al. Pancreatic transplantation in cases of diabetes complicated by renal insufficiency. *Adv Nephrol Neck Hosp* 1979;8:127–49.
38. Traeger J., Dubernard J.M., Touraine J.L. et al. Pancreatic transplantation in man: a new method of pancreas preparation and results on diabetes correction. *Transplant proc* 1979;11(1):331–5.
39. Pancreatic Transplantation. Edited by Robert J. Corry, Ron Shapiro. Informa Healthcare, 2006; p. 467.
40. Cook K., Sollinger H.W., Warner T. et al. Pancreaticocystostomy: an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts. *Transplantation* 1983;35(6):634–6.
41. Starzl T.E., Iwatsuki S., Shaw B.W. Jr. et al. Pancreaticoduodenal transplantation in humans. *Surg, gynecol Obstet* 1984;159(3):265–72.
42. Helen Liapis, Hanlin L. *Pathology of Solid Organ Transplantation*. Wang.-Springer, 2009; p. 480.
43. Tom W.W., Munda R., First M.R., Alexander J.W. Physiologic consequences of pancreatic allograft exocrine drainage into the urinary tract. *Transplant proc* 1987;19(1 Pt 3):2339–42.
44. Bohman S.O., Tydén G., Wilczek H. et al. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man. *Diabetes* 1985;34(3):306–8.
45. Ramsay R.C., Goetz F.C., Sutherland D.E. et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318(4):208–14.
46. Laughlin E., Burke G., Pugliese A. et al. Recurrence of autoreactive antigen-specific CD4+ T-cells in autoimmune diabetes after pancreas transplantation. *Clin Immunol* 2008;128(1):23–30.
47. Vendrame F., Pileggi A., Laughlin E. et al. Recurrence of type 1 diabetes after simultaneous pancreas-kidney transplantation, despite immunosuppression, is associated with autoantibodies and pathogenic autoreactive CD4 T-cells. *Diabetes* 2010;59(4):947–57.
48. Bohman S.O., Wilczek H., Tydén G. Recurrent diabetic nephropathy in renal allografts placed in diabetic patients and protective effect of simultaneous pancreatic transplantation. *Transplant Proc* 1987;19(1 Pt 3):2290–3.
49. Prieto M., Sutherland D.E., Fernandez-Cruz L. Rejection in pancreas transplantation. *Transplant proc* 1987;19(1 Pt 3):2348–9.
50. Groth C.G., Lundgren G., Gunnarsson R. Segmental pancreatic transplantation with duct ligation or drainage to a jejunal Roux-en-Y loop in nonuremic diabetic patients. *Diabetes* 1980;29 Suppl 1:3–9.
51. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C. Spectrum of histopathological changes in pancreas allograft biopsies and relationship to graft loss. *Transplant Proc* 2007;39(7):2326–8.
52. Ishitani M.B., Rosenlof L.K., Hanks J.B., Pruett T.L. Successful paratopic pancreas transplantation: a report of three cases with venous portal drainage and enteric exocrine drainage. *Clin Transplant* 1993; 7(1 part 1):28–32.
53. Dubernard J.M., Traeger J., Neyra P. Suppression of the exocrine function as an aid to of segmental pancreatic transplantation in dogs. *Biomedicine* 1977;27(4):172–4.
54. Corry R.J., Nghiem D.D., Schulak J.A. Surgical treatment of diabetic nephropathy with simultaneous pancreatic duodenal and renal transplantation. *Surg Gynecol Obst* 1986;162(6):547–55.
55. Drachenberg C.B., Papadimitriou J.C. The inflamed pancreas transplant: histological differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2004;21(4):255–9.
56. *Transplant Infections*, 3-rd ed. Raleigh A. Bowden, Per Ljungman, David R. Snydman. Lippincott Williams & Wilkins, 2010; p. 788.
57. *Transplantation of the Pancreas*. David E.R. Sutherland, Rainer W.G. Gruessner. Springer, 2004; p. 676.
58. *Transplantation Surgery*. Nadey S. Hakim and Gabriel M. Danovich. Springer, 2010; p. 450.
59. Prieto M., Sutherland D.E., Fernandez-Cruz L. et al. Urinary amylase monitoring for early diagnosis of pancreas allograft rejection in dogs. *J Surg Res* 1986;40(6):597–604.
60. Groth C.G., Tyden G., Tibell A. Why is the pancreas special? *Transplant Proc* 1991; 23(4):2183–5.