

М., 2008; с. 283.

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

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

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

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

## Комбинированная трансплантация панкреатодуоденального комплекса и почки

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

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

**Контакты:** Михаил Михайлович Каабак [kaabak@hotmail.com](mailto:kaabak@hotmail.com)

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

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

### Combined transplantation of the pancreatoduodenal complex and kidney

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

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

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

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

#### Введение

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

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

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

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

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

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

#### История вопроса

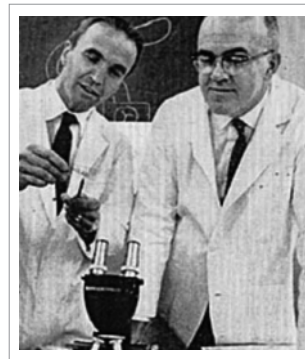
Пересадка ОК ПЖ с целью освобождения больных от инсулинозависимости проводится на протяжении многих десятилетий. Первые попытки пересадки островков (фрагментов) ПЖ были предприняты в 30-х годах XX в., но они не увенчались успехом. В 1960-е годы были разработаны методы очистки ОК ПЖ от соединительной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

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

#### Основоположники проведения ТПЖ



В.И. Шумаков (2005)



Р. Лилейх и У. Келли (1966)



Т. Старзл (1985)



Д. Сазерленд (1995)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Таблица 1.** Отток панкреатического сока от трансплантата поджелудочной железы

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

**Таблица 2.** Венозный отток от трансплантата поджелудочной железы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

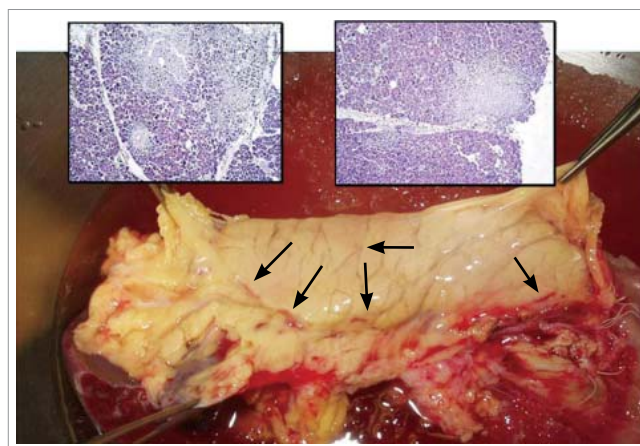
В феврале 2008 г. началась реализация программы ТПДК в московском НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. В период с февраля 2008 г. по январь 2010 г. выполнено 8 комбинированных ТПДК и почки. После проведения трансплантации в раннем послеоперационном периоде 1 пациент умер от развития сепсиса. У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

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

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

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

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



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



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

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

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



Рис. 3. Схема проведения ТПДК и почки



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



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

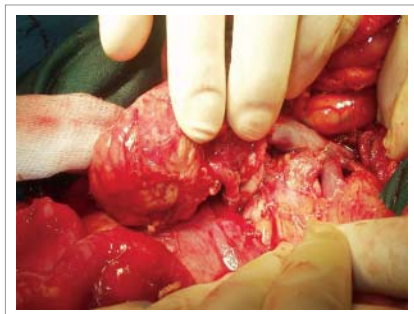


Рис. 6. Формирование артериальных и венозных анастомозов, возобновление кровотока

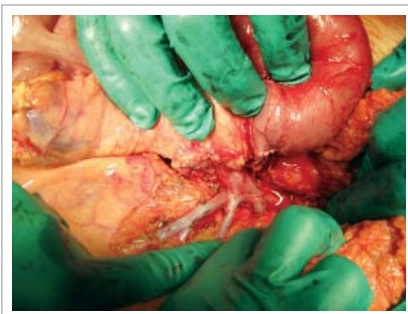


Рис. 7. Соединение воротной вены трансплантата с верхнебрыжеечной веной реципиента



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

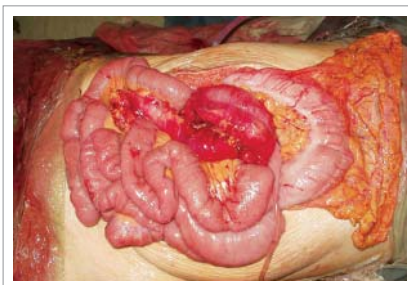


Рис. 9. Тот же трансплантат ПЖ после восстановления кровотока

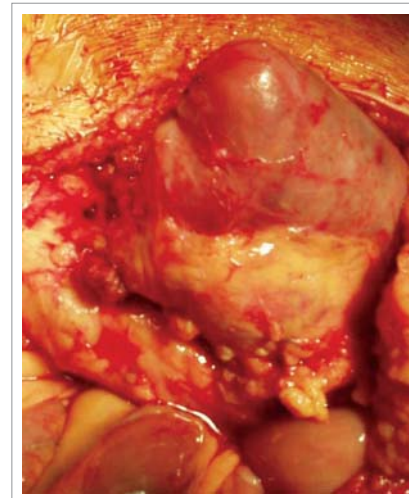


Рис. 10. Трансплантат ПЖ и двенадцатиперстная кишка, заполненная секретом ПЖ (после пуска кровотока)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

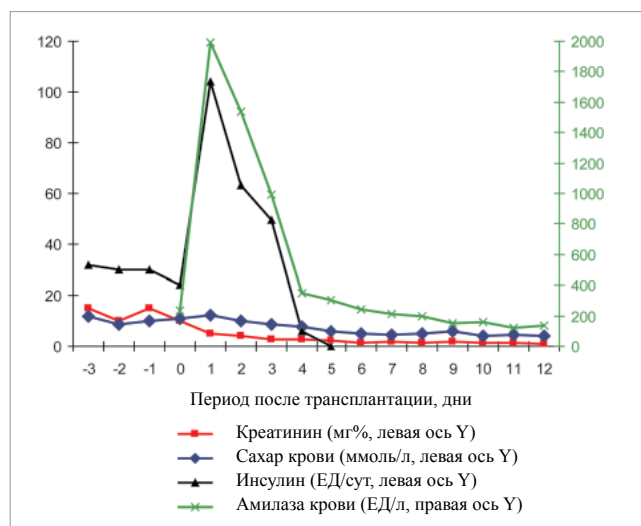


Рис. 11. Динамика лабораторных показателей и суточной дозы инсулина после трансплантации

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

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



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

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

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

вании (УЗИ) в правом мезогастрii визуализируется трансплантат ПЖ с размерами головки 3x2,6x2,4 см, тела – 1,9 см, хвоста – 2,1 см. При цветном доплеровском картировании (ЦДК) кровотоки на верхнебрыжеечной артерии имели следующие характеристики:  $V_{\text{sis}}$  (систолическая скорость) – 0,23 м/с,  $V_{\text{diast}}$  (диастолическая скорость) – 0,08 м/с,  $R_i$  (резистивный индекс) – 0,62; на артерии паренхимы железы – 0,21; 0,09 и 0,58 соответственно (рис. 12, 13). Кровотоки и размеры почечного трансплантата в пределах нормы (рис. 14).

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



Рис. 12. УЗИ трансплантата ПЖ



Рис. 13. ЦДК трансплантата ПЖ

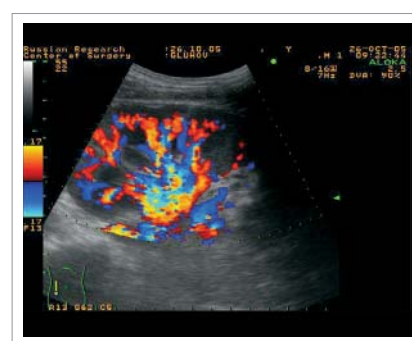


Рис. 14. ЦДК почечного трансплантата



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

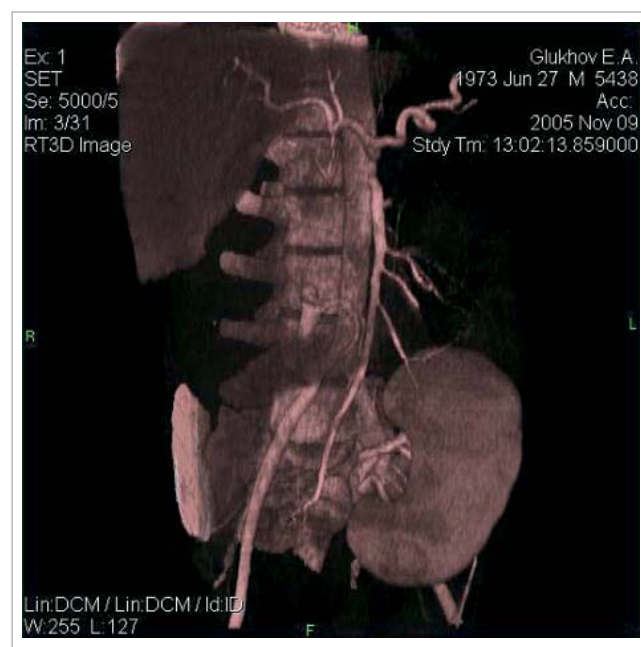


Рис. 16. Контрастирование артерии почечного трансплантата (С) и трансплантата ПЖ (А – верхнебрыжеечная, В – селезеночная артерии)

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

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

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

#### Первичная функция трансплантатов

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

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

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

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

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

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

Сразу после операции отмечается снижение уров-

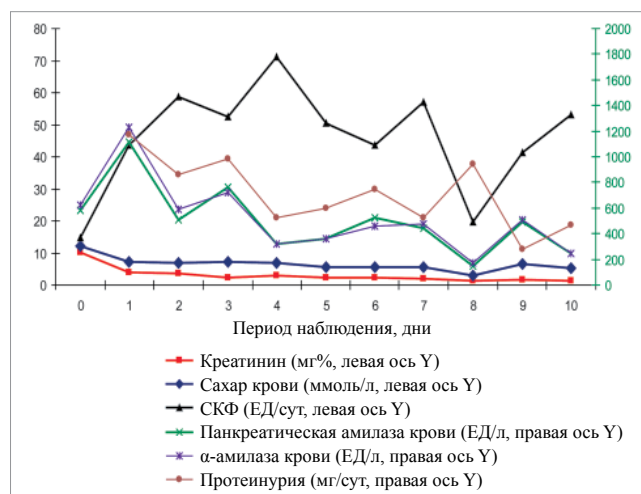


Рис. 17. Динамика лабораторных показателей у первых 15 пациентов после выполнения сочетанной ТПЖ и почки

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

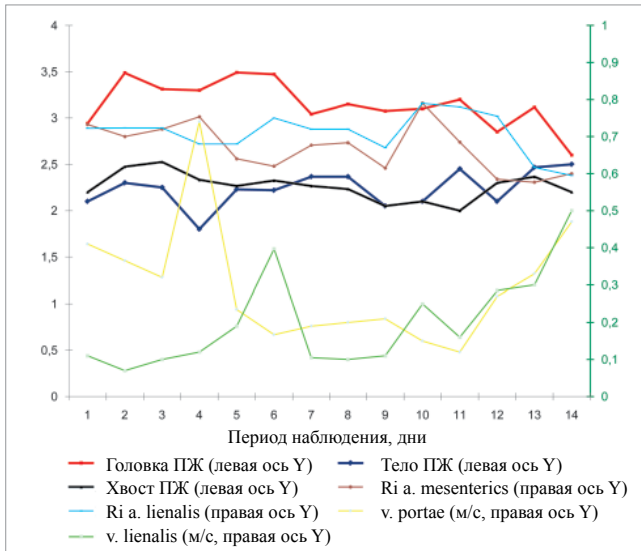
Важным методом динамического контроля за возможным развитием патологического процесса в трансплантатах ПЖ и почки является ультразвуковое доплеровское картирование (УЗДК). При этом необходимо наблюдение за следующими параметрами:

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

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

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

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



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

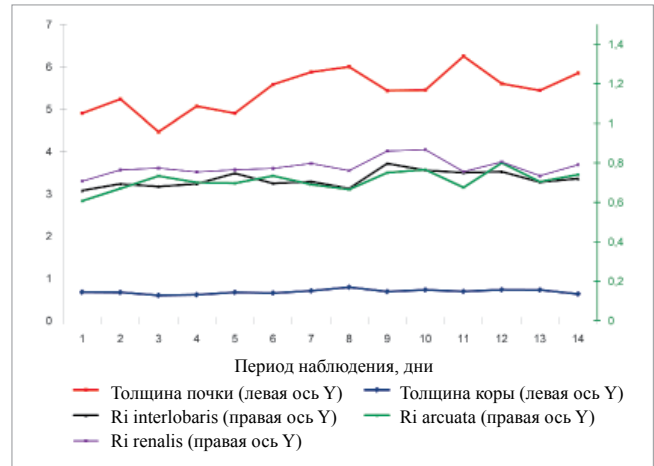
к 14-м суткам. Более отчетливо это видно по размерам головки ПЖ. Размеры же тела и хвоста остаются более или менее стабильными на всем протяжении этого периода. Рассматривая кривые, отражающие резистивные индексы, можно отметить их достаточно высокий уровень в течение первых 2 нед и нормализацию к концу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

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

**Послеоперационное ведение больных, перенесших сочетанную ТПЖ и почки**

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Послеоперационные осложнения и летальность после выполнения сочетанной ТПЖ и почки**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

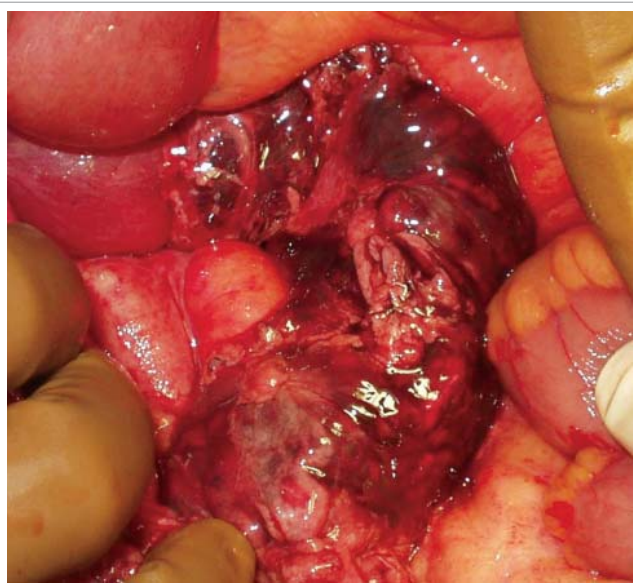


Рис. 20. Тотальный панкреонекроз, развившийся через 1 ч после осуществления реперфузии

Таблица 3. Послеоперационные осложнения

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

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

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

Другой случай тромбоза воротной вены трансплантата подробно описан выше.

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

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

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

**Заключение**

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

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

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

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