

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-3-70-80

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА: ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЕЕ ВЫПОЛНЕНИЯ

*С.В. Готье<sup>1</sup>, С.В. Арзуманов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Сахарный диабет является социально значимым заболеванием. В Российской Федерации распространенность сахарного диабета 1-го типа составляет 340 тысяч человек, причем около 21% пациентов имеют явления диабетической нефропатии, а также других вторичных осложнений, приводящих к инвалидизации и высокой смертности. Существует несколько вариантов заместительной терапии для больных диабетом с терминальной почечной недостаточностью: инсулинотерапия в сочетании с диализом или трансплантацией почки, комбинированная трансплантация почки и поджелудочной железы или ее островковых клеток. Только трансплантация целой поджелудочной железы в сочетании с трансплантацией почки может обеспечить лучшие отдаленные результаты за счет максимальной нормализации метаболизма в сравнении с другими видами заместительной терапии. Существенной составляющей успеха трансплантации является тщательная селекция реципиентов с особым вниманием к состоянию сердечно-сосудистой системы. Крайне важной задачей считается проведение оценки пригодности трансплантата поджелудочной железы. Необходимо учитывать большой спектр донорских показателей, использование интегральных индексов может несколько упростить и систематизировать процесс оценки. Не менее значимым для результатов считается проведение адекватной противоишемической защиты панкреатодуоденального комплекса. Несмотря на постоянный прогресс в развитии различных методик консервации, холодовая перфузия с использованием раствора Университета Висконсин (UW) остается «золотым стандартом». Эволюция хирургической техники трансплантации привела к наиболее физиологичным вариантам дренирования экзокринного секрета и венозного оттока поджелудочной железы, которые призваны улучшить отдаленные метаболические эффекты и снизить частоту осложнений.

*Ключевые слова:* трансплантация, почка, поджелудочная железа, иммуносупрессия, консервация, ишемия-реперфузия, хирургическая техника.

## PANCREAS TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 1: MODERN ASPECTS

*S.V. Gautier<sup>1</sup>, S.V. Arzumanov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Radiological Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Diabetes mellitus is a significant social problem. In the Russian Federation, the prevalence of diabetes type 1 is 340.000 people, 21% of them having diabetic nephropathy, as well as other secondary complications leading to disability and high mortality. There are several options for diabetic patients with chronic kidney disease dialysis:

**Для корреспонденции:** Арзуманов Сергей Викторович. Адрес: 105425, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1. Тел. (903) 255-59-06. E-mail: [kidneytranspl@gmail.com](mailto:kidneytranspl@gmail.com).

**For correspondence:** Arzumanov Sergey Viktorovich. Address: 51, 3 Parkovaya st., building 1, Moscow, 105425, Russian Federation. Tel. (903) 255-59-06. E-mail: [kidneytranspl@gmail.com](mailto:kidneytranspl@gmail.com)

kidney transplantation with insulin therapy, simultaneous kidney-pancreas transplant or islet transplant. Good long-term results could be obtained by the whole pancreas and kidney combined transplantation through maximum metabolism recovery comparing to other replacement therapy options. The recipient selection with special attention to the cardiovascular system evaluation is essential to successful transplantation. The proper pancreatic graft assessment needs a wide range of criteria to be analyzed. Integral scores can simplify and systematize the assessment. The choice of preservation technique is important to pancreatic graft ischemia-reperfusion injury minimization. Despite the progress in graft preservation methods, cold storage using University of Wisconsin (UW) solution remains to be the gold standard. The evolution of surgical technique has resulted in utilizing the most physiologic variations of exocrine drainage and venous outflow of the pancreas, so-called portoenteric drainages, which were designed to improve remote metabolic effects and to reduce complications probability.

*Key words: transplantation, kidney, pancreas, immunosuppression, preservation, ischemic reperfusion injury, operative surgical procedure.*

## ВВЕДЕНИЕ

### Структура заболеваемости диабетом

Сахарный диабет является острой проблемой здравоохранения во всем мире. Около 200 миллионов человек страдает этим заболеванием. По данным Государственного регистра сахарного диабета [1], распространенность сахарного диабета к 2015 году выросла на 930 тыс. пациентов (23%) за 5-летний период и составила 4 045 564 человек, т. е. 3113,9 человека на миллион населения. По данным Национальной диабетической группы США, сахарный диабет 1-го типа является наиболее частым хроническим заболеванием среди детской популяции [2]. Распространенность сахарного диабета 1-го типа в России составляет 340 тысяч человек, с ежегодным приростом около 5 тысяч новых случаев заболевания [1, 3].

В развитых странах сахарный диабет стал основной причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности, до 30% нуждающихся в заместительной почечной терапии пациентов являются диабетиками, причем значительную часть составляет диабет 1-го типа. На данный момент в США количество трансплантаций почки пациентам с сахарным диабетом превысило количество трансплантаций пациентам с другими первичными причинами ХПН [4]. Частота нефропатии среди пациентов, страдающих сахарным диабетом первого типа, в Российской Федерации составляет 21%, а с учетом показателей микроальбуминурии и протеинурии – 23 и 31% соответственно [1]. По данным Н.А. Томилиной, диабетический нефросклероз является причиной тХПН среди пациентов с пересаженной почкой только у 4,5% больных, что не отображает истинной заболеваемости этой нозологией, а говорит лишь о том, что далеко не все пациенты информированы о современных возможностях оказания им трансплантологической помощи [5].

### Социальная значимость заболевания

Высокий уровень инвалидизации и смертности при сахарном диабете 1-го типа в значительной

степени является следствием развития вторичных осложнений. Основными патогенетическими механизмами развития осложнения являются гликозилирование тканевых белков, оксидативный стресс и активация диацилглицерол-протеин-киназы С [6].

Диабетическая нефропатия выявляется у 40% пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Клинически значимые проявления диабетической нефропатии появляются в среднем через 10 лет от начала заболевания, средний возраст пациента, нуждающегося в заместительной почечной терапии, равен 35 годам [7]. Ежегодные расходы на содержание такого пациента для государства обходятся в 49 000 долларов США.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности пациентов, страдающих сахарным диабетом. Развитие терминальной почечной недостаточности на фоне сахарного диабета приводит к увеличению вероятности смертности от ИБС в 10 раз в сравнении с общей популяцией. Затраты на лечение ишемической болезни сердца во всем мире являются большой статьей в бюджете государства в силу большой распространенности этого заболевания [8].

### ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕЩЕНИЯ ФУНКЦИИ БЕТА-КЛЕТОК ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Существует несколько вариантов заместительной терапии для больных диабетом 1-го типа с терминальной ХПН. Это, в первую очередь, заместительная почечная терапия диализом, или трансплантация почки в сочетании с инсулинотерапией, либо комбинированная трансплантация почки и поджелудочной железы, позволяющая в дальнейшем обходиться без инсулинотерапии.

Трансплантация островков Лангерганса может использоваться у пациентов во время трансплантации почки или на фоне диализной терапии, однако этот метод далеко не всегда приводит к состоянию инсулинонезависимости. По данным Collaborative Islet Transplant Registry (CITR), в период с 1999-го

по 2013 год в мире произведено 1927 инфузий бета-клеток 1011 реципиентам от 2421 донора [9]. В настоящее время эффективность данного метода продолжает обсуждаться [10, 11].

Для достижения стабильной независимости от инсулина необходимо трансплантировать пациенту около 6000 тысяч островков на килограмм массы тела. Такая цель тяжело достижима и требует частую использования двух донорских органов для получения нужного количества бета-клеток [12]. Также необходимо учесть, что значительная часть островков страдает и теряет свою функцию в процессе выделения их из органа, имплантации и связанного с ней немедленного местного и системного воспалительного ответа, вследствие хронического кислородного голодания, обусловленного местом имплантации островков и их потребности к постоянно высокой оксигенации, вследствие терапии препаратами иммуносупрессии, обладающими диабетогенными свойствами [13].

Возможное решение этой проблемы находится в создании имплантационных систем на основе искусственного матрикса, дающего возможность неогенеза. Однако данная методика пока является экспериментальной [14, 15].

На современном этапе развития медицинских технологий одномоментная трансплантация почки и поджелудочной железы остается наиболее эффективным методом терапии сахарного диабета и терминальной ХПН за счет обеспечения организма хорошо васкуляризованными бета-клетками, что является залогом их эффективного и длительного функционирования [16].

## ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первая попытка трансплантации поджелудочной железы была выполнена в 1913 году Hendon в эксперименте на животном [17]. Однако настоящая история трансплантации поджелудочной железы началась 16–17 декабря 1966 года, когда в Университетской клинике Миннесоты William Kelly и Richard Lillehei выполнили одномоментную пересадку сегмента поджелудочной железы с лигированным протоком и почки 28-летней пациентке с сахарным диабетом и уремией. Иммуносупрессия состояла из азатиоприна и преднизолона. Пациентка оставалась инсулиннезависимой в течение 6 дней после трансплантации. В течение года Lillehei выполнил еще 13 трансплантаций и опубликовал первые результаты, где обсуждались аспекты дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы и венозной реконструкции, актуальные и по сей день [18].

По данным первого отчета Международного регистра трансплантации поджелудочной железы и

островков (IPITR), к 1980 году во всем мире было выполнено только 105 трансплантаций поджелудочной железы [19].

В 1987 году Nghiem и Corry из университета Iowa описали технику трансплантации с использованием цистодуоденоанастомоза [20]. Основным преимуществом предложенного анастомоза является легкость его восстановления в случае несостоятельности, что значительно снизило количество фатальных осложнений. Эта техника обеспечила значительный прорыв в трансплантации поджелудочной железы и была принята «на вооружение» во всех клиниках США, оставаясь основной до середины 90-х годов [21].

В СССР в марте 1987 года В.И. Шумаков выполнил первую сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки с пломбировкой протока поджелудочной железы синтетическим полимером [22].

В Российской Федерации в 2004 году С.В. Готье провел первую успешную серию из 14 трансплантаций дистального фрагмента поджелудочной железы. Хирургическая техника заключалась в гетеротопической трансплантации донорского фрагмента поджелудочной железы экстраперитонеально в правую подвздошную область. Вирсунгов проток трансплантата анастомозировался с мочевым пузырем реципиента. Во всех случаях этой серии была достигнута инсулинонезависимость [23].

## СТАТИСТИКА ТРАНСПЛАНТАЦИЙ

Ежегодно в мире осуществляется около двух с половиной тысяч трансплантаций поджелудочной железы, причем около тысячи восьмисот операций выполняется с одномоментной трансплантацией почки. Однако в последние 5 лет отмечается тенденция к снижению общего количества пересадок поджелудочной железы [24].

В Российской Федерации ежегодно выполняется около одной тысячи трансплантаций почки, из них только 5,8% произведено пациентам с диабетическим нефросклерозом, причем в 83% случаев – в исходе сахарного диабета 1-го типа [25], при этом в комбинации с трансплантацией поджелудочной железы не более 20 операций в год.

По данным Научного регистра трансплантированных реципиентов (SRTR), общее количество трансплантаций поджелудочной железы снизилось с 1500 в 2004 году до 900 в 2015 году, причем основное снижение количества операций отмечено в группе пациентов, перенесших трансплантацию поджелудочной железы после ранее выполненной трансплантации почки [4, 26]. Вероятным объяснением этой тенденции является тот факт, что преимущества при получении трансплантата подже-

лудочной железы в сравнении с трансплантацией бета-клеток или с постоянной подкожной инфузией инсулина с помощью индивидуального носимого дозатора (помповой инсулинотерапией), на взгляд пациента, не столь значительны. Однако пациенты, получившие помимо почки трансплантат поджелудочной железы или трансплантат островковых клеток поджелудочной железы, имеют схожие результаты по сохранности почечной функции через 5 и 10 лет после операции. И хотя во второй группе пациентов реже бывают хирургические осложнения, но значительно меньше вероятность сохранения эугликемии и инсулинонезависимости через 5 лет [27].

Тенденцию к снижению количества трансплантаций можно объяснить снижением количества приемлемых доноров, недостаточным приятием данного метода лечения диабетическим сообществом пациентов, увеличением возможностей консервативной терапии [28]. По данным A. Gruessner, большинство трансплантационных центров выполняют пересадку поджелудочной железы только одновременно с трансплантацией почки. Согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Российской ассоциацией эндокринологов, пациентам с терминальной диабетической нефропатией показано выполнение трансплантации почки или комбинации почки с поджелудочной железой. Изолированная трансплантация поджелудочной железы для лечения сахарного диабета не рекомендуется [29]. Национальные клинические рекомендации Российского трансплантологического общества также предлагают сочетанную с почкой трансплантацию как основной вид трансплантации поджелудочной железы.

Перспективы трансплантации поджелудочной железы в России можно оценить через призму зарубежного опыта. В США две тысячи пациентов ожидают трансплантацию поджелудочной железы. Учитывая примерно одинаковую распространенность сахарного диабета 1-го типа в популяциях двух стран и вдвое меньшее население Российской Федерации, в листах ожидания сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы могло бы состоять до тысячи пациентов [30].

## ОТБОР КАНДИДАТОВ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К началу 90-х годов прошлого столетия, учитывая накопленный к тому времени опыт, были достаточно четко сформулированы принципы селекции кандидатов на трансплантацию поджелудочной железы и ее комбинацию с трансплантацией почки [31]. Так, для выполнения сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы следует

отбирать пациентов с хронической болезнью почек IV–V стадии в исходе диабетической нефропатии, вызванной сахарным диабетом 1-го типа.

Возможно выполнение трансплантации поджелудочной железы после удачной трансплантации почки. Показанием к такой операции является значительная лабильность гликемии с быстрым прогрессированием вторичных осложнений сахарного диабета. Причем выполнение последующей трансплантации поджелудочной железы целесообразно при сохранении скорости клубочковой фильтрации на уровне более 60 мл/мин [32].

Спектр предоперационного обследования кандидата на трансплантацию поджелудочной железы или комбинированную с почкой трансплантацию сопоставим со спектром обследования обычного пациента, страдающего хронической болезнью почек. Основной целью обследования стоит выявление факторов риска, которые могут сказаться на ближайших и отдаленных результатах трансплантации, и коррекции этих факторов. Среди этих факторов главенствующую роль занимает сердечно-сосудистая патология, поскольку вероятность и скорость развития атеросклероза у данной когорты пациентов значительно выше, чем у пациентов с другими причинами ХБП. Поэтому пациенты со стажем сахарного диабета более 25 лет, в возрасте более 45 лет, курящие, получившие положительный результат стресс-теста, должны в обязательном порядке проходить процедуру коронарографии с возможной эндоваскулярной коррекцией [33].

Противопоказания к выполнению трансплантации поджелудочной железы и комбинированных операций сводятся к функциональным ограничениям сердечно-сосудистой системы: низкой фракции сердечного выброса, некорректируемой ИБС; к психическими заболеваниями, некомплаентности; активной инфекции и злокачественным новообразованиям [31].

## ДОНОРСКИЙ ЭТАП

### Оценка трансплантата

Условием успешной трансплантации поджелудочной железы является исходное качество донорского органа. Известно, что поджелудочная железа – один из наименее устойчивых к гипоксии органов. Повреждение ацинарных клеток – это ожидаемое и быстро развивающееся последствие ишемии поджелудочной железы, которое возникает даже после минимального по времени прекращения кровотока, протекающее как субклинически, так и с развитием тяжелейшего панкреонекроза и связанных с ним осложнений [34].

Перед специалистом каждый раз встает проблема оценки пригодности к трансплантации донорской

поджелудочной железы. Решение этой проблемы основывается на таких неспецифических показателях, как возраст, рост, вес, половая принадлежность донора, лабораторные и клинические показатели после диагностики смерти мозга, время холодовой ишемии и ряд других признаков [35].

Прежде чем обсуждать донорские факторы риска, необходимо дать определение «идеального» донора поджелудочной железы. В мировой практике под такое определение обычно попадает донор с диагнозом смерти мозга вследствие травмы или асфиксии, в возрасте от 18 до 40 лет, с индексом массы тела (ИМТ), 25–27 кг/м<sup>2</sup> [36]. По данным Международного регистра трансплантации поджелудочной железы (IPTR) за последние 10 лет неуклонно растет количество «неидеальных» доноров, что вносит дополнительные риски в результаты комбинированных трансплантаций почки и поджелудочной железы и изолированной трансплантации поджелудочной железы, а это приводит к настороженному отношению хирургов в оценке пригодности этого органа к трансплантации, и как следствие, растет частота отказов от изъятия, зачастую необоснованных [37].

Методы систематического количественного анализа качества донорского материала разработаны для доноров почки и печени на основе ретроспективного анализа результатов трансплантации и позволяют эффективно предсказывать вероятность ранних потерь пересаженных органов [36, 38].

Чтобы сформировать системный подход к изъятию поджелудочной железы, Евротрансплант ввел числовую шкалу, так называемый, Pre-Procurement-Pancreas-Suitability-Score (P-PASS), которые учитывает такие донорские параметры, как возраст, ИМТ, время нахождения в отделении реанимации, факт асистолии, уровень натрия и активности липазы в крови донора, дозу катехоламинов. Суммируются все баллы по каждому показателю (табл.).

Таблица

**Шкала предоперационной оценки донорской поджелудочной железы, Евротрансплант**  
**Pre-Procurement-Pancreas-Suitability-Score, Eurotransplant**

Факторы	1 балл	2 балла	3 балла
Возраст, годы	<30	30–40	>40
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<20	20–25	>25
Время в реанимации, дни	<3	3–7	>7
Остановка сердца, минуты	Нет	Да, <5	Да, >5
Натрий, ммоль/л	<155	155–160	>160
Амилаза, Ед./л, или Липаза, Ед./л	<130	130–390	>390
	<160	160–480	>480
Норадреналин или Допамин	Нет	<0,05	>0,05
	Нет	<10	>10

Исследования показали, что вероятность признания поджелудочной железы пригодной для трансплантации в 3 раза выше, если сумма баллов P-PASS меньше 17 [39]. Как показала практика, P-PASS хотя и позволяет с большой вероятностью определить, будет ли изъята поджелудочная железа, но не может выступать в качестве предиктора результатов трансплантации [40].

Более точным методом количественной оценки качества поджелудочной железы и прогноза результата трансплантации является Pancreas-Donor-Risk-Index (PDRI), который создан на основе анализа 9401 случая с учетом отдаленных результатов выживаемости пересаженных органов. Этот индекс учитывает 10 донорских факторов: пол, возраст, вес, рост, расовая принадлежность, ИМТ, причина смерти мозга, факт сердечной деятельности, уровень креатинина плазмы, и один трансплантационный фактор: время холодовой ишемии. PDRI может быть интерпретирован как отношение рисков вероятных доноров к таковым среднего донора, который представляет собой мужчину-европеоида, 28 лет, с ИМТ = 25 кг/м<sup>2</sup>, ростом 173 см, уровнем креатинина ниже 2,5 мг/дл (200 ммоль/л), умершего от черепно-мозговой травмы. С ростом значений PDRI повышается вероятность потери трансплантата в течение 1-го года после операции. При показателе PDRI, равном 0,64–0,85, годовая выживаемость трансплантата составляет 88%, а при уровне 2,12–2,86 – 70% [41].

При всей привлекательности количественной оценки качества трансплантата и прогноза отдаленных результатов трансплантации поджелудочной железы эти методы не решают в полной мере проблему селекции донорского органа. Например, попытки валидации PDRI на испанской популяции показали отсутствие значимой связи отдаленных результатов трансплантации с данным интегральным показателем [42].

**Техника изъятия и хирургической подготовки поджелудочной железы к трансплантации**

Существует две стратегии изъятия органов при смерти мозга: быстрая диссекция сосудов и органов после холодовой перфузии, которая бывает просто необходима, если донор является гемодинамически нестабильным, или диссекция при сохраненном кровообращении до холодовой перфузии. Первая стратегия дает возможность сократить время процедуры изъятия органов, вторая – лучше оценить возможные анатомические вариации. Однако нет доказательств преимущества одной техники над другой [43]. Изъятие поджелудочной железы обычно является частью стандартной процедуры мульт-

тиорганной эксплантации. Процедура начинается с оценки сосудистой анатомии панкреатодуоденальной зоны. Артериальные вариации кровоснабжения печени – нередкие находки, которые могут влиять на технику и возможность изъятия поджелудочной железы. Обычно в такой ситуации приоритет отдается изъятию печени, так как трансплантация печени является жизнеспасующей операцией. Если aberrантная правая или общая печеночная артерия берет свое начало от верхней брыжеечной артерии, то возможность изъятия поджелудочной железы все же сохраняется. Abберантная правая печеночная артерия обычно является первой веткой верхней брыжеечной артерии. В таком случае верхняя брыжеечная артерия пересекается сразу после отхождения печеночной артерии. Важным условием является сохранение нижней панкреатодуоденальной артерии, ответственной за кровоснабжение головки поджелудочной железы [38]. Причиной для отказа от изъятия может явиться наличие фиброза и кальцификации, выраженного отека, жирового перерождения поджелудочной железы [36]. По данным A.G. Baranski, 17,2% изъятых поджелудочных желез признаются непригодными для трансплантации. Из них около 13% имеют критические хирургические повреждения, такие как значительная травма паренхимы, порезы и отрывы верхней брыжеечной и селезеночной вен или дорзальной панкреатической артерии, короткую (менее 1 см) портальную вену, когда реконструкция не представляется возможной. По данным Британского регистра, риск повреждения поджелудочной железы в момент эксплантации значительно повышается у доноров с высоким индексом массы тела, при наличии aberrантной печеночной артерии, при выполнении совместной эксплантации печени, в особенности если хирурги, выполняющие изъятие печени, не имеют опыта трансплантации поджелудочной железы [44]. Около 1/3 отклоненных поджелудочных желез имеют признаки выраженного атеросклероза сосудов [43].

Можно сделать заключение, что оценка трансплантата поджелудочной железы – это комплексная проблема, включающая в себя учет различных количественных и качественных показателей потенциального донора, анатомические вариации кровоснабжения гепатопанкреатодуоденальной зоны, обнаруживаемые в процессе изъятия, опыт хирурга, выполняющего изъятие, применяемые методы консервации органа и предполагаемое время холодовой ишемии.

## **МЕТОДИКИ КОНСЕРВАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

### **Гипотермическая консервация**

Ишемическое консервационно-реперфузионное повреждение (ИКРП) – это основной патофизио-

логический механизм, ответственный за повреждение трансплантируемого органа. В качестве первой линии защиты от гипоксического повреждения при трансплантации органов применяется управляемая гипотермия. Как правило, эксплантируемые органы охлаждаются до температуры 0...+4° Цельсия. Охлаждение снижает клеточный метаболизм и потребность в кислороде. Однако при такой температуре в клетке человеческого организма сохраняется определенный уровень метаболизма, что приводит к быстрому потреблению запасов аденозинтрифосфата (АТФ), увеличению количества аденозиндифосфата (АДФ), накоплению гипоксантина и ксантиноксидазы. Блок действия  $K^+/Na^+$  АТФазы приводит к внутриклеточному отеку и деполяризации клеточной мембраны. Все эти процессы приводят в итоге к клеточному апоптозу и некрозу [45–48].

Резюмируя, можно сказать, что время гипотермической защиты любого органа ограничено вышеописанными процессами и для продления сроков консервации требуется применение растворов, корректирующих эти процессы.

Главной целью при использовании растворов гипотермической консервации является защита внутриклеточного пространства. Основные принципы гипотермического хранения – это использование электролитов для стабилизации клеточной мембраны; глюконата, лактобионата, полисахаридов, маннитола, снижающих проницаемость; коллоидов для предотвращения интерстициального отека; буферных и энергетических субстанций [49].

Раствор Университета Висконсин (UW) по своим свойствам и повышенному содержанию калия причисляется к так называемым внутриклеточным растворам. Главным достоинством стало наличие в составе рафинозы и лактобионата, предотвращающих отек, аллопуринола, обладающего антиоксидантными свойствами, и гидроксиэтилкрахмала (HES), который отвечает за онкотическую стабильность [50]. Раствор UW в сочетании с кровью при температуре +4° Цельсия обладает в 1,3 раза большей вязкостью, чем кровь при нормальной температуре тела, что осложняет перфузию органа при отмывании сосудистого русла от крови и проникновение веществ из раствора в ткань, увеличивается тем самым время первичной холодовой перфузии по сравнению с другими растворами [51]. С другой стороны, повышенная вязкость дает преимущество при консервации поджелудочной железы, снижая вероятность ее отека.

Важнейшими компонентами раствора «Кустодиол» (НТК) стали гистидин, выполняющий роль буфера, маннитол, как осмотический компонент, триптофан и альфа-кетоглутаровая кислота, которые стабилизируют клеточную мембрану и могут являться субстратами для анаэробного метаболиз-

ма. Электролитный состав раствора относится к так называемому внеклеточному типу и характеризуется низким содержанием натрия и калия. Низкая вязкость Кустодиола позволяет быстро и эффективно отмывать и охлаждать эксплантируемые органы [51]. Использование этого раствора для консервации несколько повышает вероятность развития отека и тромбоза поджелудочной железы в сравнении с раствором UW. Уменьшение времени тепловой ишемии при использовании раствора НТК до 12 часов и менее (в том числе за счет правил аллокации), снижение объема перфузии до 10 литров при мультиорганном изъятии позволяет достичь схожих с UW результатов выживаемости трансплантата поджелудочной железы [52].

Опубликованы данные о схожих с UW результатах применения раствора Celsior, использующего главные составляющие UW (лактобионат, маннитол) и сильный буфер гистидин – основу НТК при консервации поджелудочной железы [53]. В 2005 году были опубликованы первые результаты применения нового раствора IGL-1, доступного и применяемого некоторыми трансплантационными центрами Франции, однако полноценного анализа эффективности и безопасности применения этого раствора при трансплантации поджелудочной железы еще нет [54].

Отдельного внимания заслуживает метод двухслойного хранения (double layer storage). Он был предложен как альтернатива машинной перфузии. Принцип метода состоит в перфузии 95% кислорода через раствор охлажденного перфторана, который может растворять в себе в 10 раз больше кислорода, чем вода. В качестве верхнего слоя хранения используется раствор UW [55]. S. Kin показал в своем экспериментальном исследовании, что применение этого несложного метода может увеличить время хранения поджелудочной железы до 96 часов [56].

## **ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

### **Методики формирования венозного оттока поджелудочной железы**

Системный венозный отток, при использовании которого формируется анастомоз портальной веной трансплантата с нижней полой веной реципиента или с ее ветвями, получил широчайшее распространение и был единственной методикой до середины 90-х годов предыдущего столетия, показывая отличные отдаленные результаты [57]. Однако этот вариант венозного дренирования имеет недостаток в виде периферической гиперинсулинемии, связанной с отсутствием эффекта первичного прохождения крови через печень, что может вызывать отно-

сительную инсулинорезистентность и нарушение липидного метаболизма [58]. Техника портального венозного дренирования впервые предложена R. Calne в 1984 году и в модификации Sokouh-Amiri нашла повсеместное применение наряду с системным венозным дренированием [59]. Потенциальным недостатком портального дренирования может быть повышенная вероятность тромбоза, обусловленного высоким давлением крови в портальной системе. Однако по результатам недавнего анализа отдаленных результатов применения кавального и портального венозного оттока не выявлено значимой разницы в выживаемости трансплантатов и реципиентов. Исследователи делают вывод, что выбор того или иного метода должен быть осуществлен хирургом интраоперационно, в зависимости от анатомической ситуации [60].

### **Дренирование экзокринного секрета поджелудочной железы**

#### *Отведение секрета поджелудочной железы в мочевой пузырь*

С начала 80-х до середины 90-х годов XX века формирование анастомоза между донорской двенадцатиперстной кишкой и мочевым пузырем было преобладающей методикой дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы. Такая техника позволяла выполнять трансплантацию с минимальным количеством хирургических осложнений, связанных с несостоятельностью дуоденального анастомоза, возможным подтеканием агрессивного секрета поджелудочной железы в брюшную полость и развитием перитонита [61]. Наиболее безопасной хирургической техникой данного анастомоза стало применение циркулярного аппаратного шва, предложенного D.E. Sutherland [62].

Основными преимуществами дуоденоцистоанастомоза являются: низкий риск абдоминальной инфекции в связи с относительной стерильностью мочевыводящего тракта, возможность декомпрессии анастомоза применением уретрального катетера, хорошая васкуляризация мочевого пузыря, способствующая быстрому заживлению линии анастомоза, возможность постоянного контроля экзокринной функции поджелудочной железы для диагностики отторжения, возможность выполнения чреспузырного исследования слизистой двенадцатиперстной кишки трансплантата. Однако методу присущи уникальные урологические и метаболические нарушения, обусловленные нарушенной физиологией. К этим недостаткам можно отнести повышенную частоту инфекции мочевыводящих путей, гематурии, стриктур уретры, развития рефлюкс-панкреатита трансплантата, обусловленного нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, развивающейся на фоне

автономной диабетической нейропатии. Отдельной проблемой могут быть метаболические изменения, связанные с массивной потерей бикарбонатов и жидкости, секретирующихся двенадцатиперстной кишкой, что может привести к дегидратации, ортостатической гипотензии, констипации, эритроцитозу, а значит, увеличивать риск тромбозов [63, 49]. Методом возможной профилактики этих осложнений может быть максимально возможное уменьшение культи двенадцатиперстной кишки с сохранением только зоны Фатерова соска. В отдаленном послеоперационном периоде увеличиваются риски камнеобразования в зоне анастомоза и в мочевом пузыре, а также развития дисплазии и малигнизации уротелия.

Для коррекции осложнений пациенты вынуждены получать дополнительную терапию в виде пероральных бикарбонатов и уросептиков. При невозможности адекватной коррекции возможно выполнение отсроченной конверсии анастомоза с формированием дуоденоэнтероанастомоза [27, 64, 68].

В настоящее время применение данного вида дренирования может быть целесообразным при выполнении изолированной трансплантации поджелудочной железы или трансплантации поджелудочной железы после ранее выполненной трансплантации почки для контроля уровня секреции и диагностики отторжения поджелудочной железы [63, 65].

### Кишечное дренирование

Попытки дренирования экзокринного секрета поджелудочной железы в кишечник проводились еще в 70–80 годах XX века, но часто сопровождались абдоминальным сепсисом. Причинами неудач были ограничения в технике консервации, иммуносупрессии, диагностики и мониторинга и общее состояние медицины на тот момент. Внедрение в клиническую практику консервирующего раствора UW, использование такролимуса, индукционной терапии моно- и поликлональными антителами, применение антибиотиков новых поколений, широкое использование в повседневной практике биопсии, ультразвукового исследования и компьютерной томографии позволило вновь вернуться к технике кишечного дренирования [66]. Использование этой более физиологичной техники дренирования было с энтузиазмом поддержано медицинским сообществом, что привело наряду с другими факторами к увеличению количества трансплантаций поджелудочной железы [63, 69, 70].

К преимуществам энтерального дренирования можно отнести низкую частоту инфекции мочевых путей, более физиологическое расположение и метаболические преимущества, возможность использования как системного, так и портального веноз-

ного оттока, возможность трансплантации почки на ипсилатеральную сторону, отсутствие необходимости выполнять дополнительную диссекцию в области головки поджелудочной железы для укорочения двенадцатиперстной кишки, что значительно уменьшает риск травмы дополнительного протока железы и снижает время предоперационной подготовки и холодовой ишемии поджелудочной железы [67]. Недостатками можно считать более высокую вероятность скоплений жидкости, подтеканий в зоне анастомоза, формирования внутрибрюшных абсцессов, желудочно-кишечных кровотечений, потери прямого доступа к зоне анастомоза, неосуществимость мониторинга экзокринной функции [63].

Результаты двух последних десятилетий позволяют с уверенностью заключить, что кишечное дренирование экзокринного секрета является методом выбора при трансплантации поджелудочной железы.

В настоящее время подавляющее большинство хирургов формируют дуоденоэнтероанастомоз с использованием двухрядного непрерывного шва длительно рассасывающимся шовным материалом, что позволяет достичь адекватного гемостаза и герметизации [71]. Расположение панкреатодуоденального комплекса головкой, направленной вверх, позволяет использовать желудок или двенадцатиперстную кишку реципиента для анастомозирования с двенадцатиперстной кишкой трансплантата. Такой метод позволяет сочетать все преимущества дренирования в тонкую кишку с возможностью эндоскопического осмотра зоны анастомоза и донорской двенадцатиперстной кишки, выполнения биопсии ее слизистой оболочки или трансдуоденальной биопсии трансплантата поджелудочной железы, контроля экзокринной функции, то есть основными преимуществами пузырьного дренирования [72]. Однако применение данного вида дренирования сопряжено с хирургическими сложностями в случае необходимости удаления поджелудочной железы, которая может возникнуть в раннем послеоперационном периоде в 10–15% случаев в связи с нефункционирующим трансплантатом. Таким образом, дренирование с использованием двенадцатиперстной кишки реципиента лимитируется высочайшими требованиями к исходному качеству органа, то есть безопасно может использоваться только при получении органа от «идеального донора», когда есть гарантия сохранения хорошего кровообращения в донорской двенадцатиперстной кишке и крайне низка вероятность ее отека в первые часы после трансплантации. Использование нативной двенадцатиперстной кишки или желудка может быть подходящим методом в случаях ретрансплантации, когда другие возможности анастомозирования уже исчерпаны [73, 74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одномоментная трансплантация поджелудочной железы и почки по сей день является наиболее эффективным методом лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и терминальной почечной недостаточностью. Для увеличения доступности данного вида лечения необходимо информировать пациентов о современных возможностях трансплантологии, проводить селекцию потенциальных реципиентов, используя мультидисциплинарный подход, привлекать к донорству большее количество регионов, тем самым расширяя пул потенциальных доноров. Четкая селекция доноров, повышение квалификации специалистов, проводящих изъятие, развитие современных методик консервации и использование физиологически благоприятной техники трансплантации поджелудочной железы позволит улучшить как краткосрочные, так и отдаленные результаты этого комбинированного вида лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Видулова ОК. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015; 3: 5–22. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2015; 18 (3): 5–22. [In Russ, English abstract]. doi: 10.14341/DM201535-22.
2. LaPorte RE, Matsushima M, Chang Y-F. Prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes. *Diabetes Am*. 1995; 2: 37–46.
3. Шестакова МВ, Сунцов ЮИ, Дедов ИИ. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и в России. *Сахарный диабет*. 2001; (3): 2–5. Shestakova MV, Suntsov YuI, Dedov II. Diabeticheskaya nefropatiya: sostoyaniye problemy v mire i v Rossii. *Sakharnyy diabet*. 2001; (3): 2–5. [In Russ]
4. Kandaswamy R, Stock PG, Gustafson SK, Skeans MA, Curry MA, Prentice MA et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Pancreas. *Am. J. Transplant*. 2017 Jan; 17: 117–173.
5. Бибков БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2009; 11 (3): 144–233. Bibkov BT, Tomilina NA. Sostoyaniye zamestitel'noy terapii bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu v Rossiyskoy Federatsii v 1998–2007 gg. (Analiticheskiy otchet po dannym Rossiyskogo registra zamestitel'noy pochechnoy terapii). *Nefrologiya i dializ*. 2009; 11 (3): 144–233. [In Russ]
6. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*. 1998; 47 (6): 859–866.
7. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am. J. Med*. 1985; 78 (5): 785–794.
8. U. of Health U. Health Care Financing Research Report: End Stage Renal Disease, 1989. HCFA Publ. 1991; (3299).
9. Hering B, Close N, Anand R, Eggerman T. Collaborative Islet Transplant Registry (citr). *Diabetes*. 2004; 4: 337.
10. Othonos N, Choudhary P. Who Should Be Considered for Islet Transplantation Alone? *Curr. Diab. Rep*. 2017; 17 (4): 23. doi: 10.1007/s11892-017-0847-6.
11. Schive SW, Foss A, Sahraoui A, Kloster-Jensen K, Hafsaahl G, Kvalheim G et al. Cost and clinical outcome of islet transplantation in Norway 2010–2015. *Clin. Transplant*. 2017 Jan; 31 (1): e12871. doi: 10.1111/ctr.12871.
12. Кварацхелия МВ. Сочетанная или изолированная трансплантация поджелудочной железы и почки в терминальной стадии диабетической нефропатии. *Сахарный диабет*. 2010; 4: 76–82. Kvarackheliya MV. Sochetannaya ili izolirovannaya transplantatsiya podzhe-ludochnoy zhelezy i pochki v terminal'noy stadii diabeticheskoy nefropatii. *Saharnyy diabet*. 2010; 4: 76–82.
13. Desai T, Shea LD. Advances in islet encapsulation technologies. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2016 Dec; 16 (5): 338–350. doi: 10.1038/nrd.2016.232.
14. Севастьянов ВИ. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 93–108. Sevastianov VI. Technologies of tissue engineering and regenerative medicine. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; 16 (3): 93–108. [In Russ]. doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-93-108.
15. Tsuchiya H, Sakata N, Yoshimatsu G, Fukase M, Aoki T, Ishida M et al. Extracellular Matrix and Growth Factors Improve the Efficacy of Intramuscular Islet Transplantation. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0140910.
16. Frank A, Deng S, Huang X, Velidedeoglu E, Bae Y-S, Liu C et al. Transplantation for type I diabetes: comparison of vascularized whole-organ pancreas with isolated pancreatic islets. *Ann. Surg*. 2004; 240 (4): 631–643.
17. Starzl T, Thai N, Shapiro R. The history of pancreas transplantation. 2006.
18. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967; 61 (6): 827–837.
19. Sutherland DE. International human pancreas and islet transplant registry. *Transplantation proceedings*. 1980: 229–236.
20. Nghiem DD, Schulak JA, Corry RJ. Duodenopancreatectomy for transplantation. *Arch. Surg*. 1987; 122 (10): 1201–1206.
21. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin. Transplant*. 2005; 19 (4): 433–455.
22. Шумаков ВИ, Игнатенко СН, Петров ГН. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным

- инсулинозависимым сахарным диабетом. *Хирургия*. 1991; 7: 3–8. *Shumakov VI, Ignatenko SN, Petrov GN*. Transplantaciya pochki i podzheludochnoj zhelezy bol'nym insulinozavisimym saharным diabetom. *Hirurgiya*. 1991; 7: 3–8.
23. *Готье СВ*. Трансплантация дистального фрагмента поджелудочной железы от родственного донора. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2005; 3: 30–31. *Got'e SV*. Transplantaciya distal'nogo fragmenta podzheludochnoj zhelezy ot rodstvennogo donora. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2005; 3: 30–31.
  24. Global Observatory on Donation and Transplantation. Global Activity in Organ Transplantation Activities 2014. *Transplantation* [Internet]. 2014; Available from: <http://www.transplant-observatory.org/Documents/Data Reports/Basic slides 2012.pdf>.
  25. *Бибков БТ, Томилина НА*. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной почечной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *Нефрология и диализ*. 2016; 18 (2): 98–164. *Bibkov BT, Tomilina NA*. Sostav bol'nyh i pokazateli kachestva lecheniya na zamestitel'noj pochechnoj terapii terminal'noj hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti v Rossijskoj Federacii v 1998–2013 gg. *Nefrologiya i dializ*. 2016; 18 (2): 98–164.
  26. *Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Tyler KH, Israni AK, Snyder JJ KB*. OPTN/SRTR 2013 Annual data Report: pancreas. *Am. J. Transpl.* 2015; 15: 1–20. doi: 10.1111/ajt.14125.
  27. *Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, Pfammatter T, Kron P, De Rougemont O et al*. Glycemic control in simultaneous islet-kidney versus pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes: A prospective 13-year follow-up. *Diabetes Care*. 2015; 38 (5): 752–759. doi: 10.2337/dc14-1686.
  28. *Stratta RJ, Fridell JA, Gruessner AC, Odorico JS, Gruessner RWG*. Pancreas transplantation: a decade of decline. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2016; 21 (4): 386–392.
  29. *Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР, Григорян ОР, Есаян РМ, Калашников ВЮ et al*. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015; 18 (1S). *Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, Kalashnikov VYu et al*. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharным diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoj (7-j vypusk). *Saharnyj diabet*. 2015; 18 (1S).
  30. *Готье СВ*. Сахарный диабет 1-го типа, диабетическая нефропатия: возможности трансплантологии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67 (1). *Got'e SV*. Saharnyj diabet 1-go tipa, diabeticheskaya nefropatiya: vozmozhnosti transplantologii. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2012; 67 (1).
  31. *Davidson I*. Handbook of kidney and pancreas transplantation. Landes Bioscience; 1998.
  32. *Gruessner RWG, Sutherland DER*. Transplantation of the Pancreas. Springer Science & Business Media; 2004.
  33. *Williams ME, Harrington JT, Mania NE*. Management of the diabetic transplant recipient. *Kidney Int.* [Internet]. 1995; 48 (5): 1660–1674. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.461>.
  34. *Gullo L, Cavicchi L, Tomassetti P, Spagnolo C, Freyrie A, D'Addato M*. Effects of ischemia on the human pancreas. *Gastroenterology*. 1996; 111 (4): 1033–1038.
  35. *Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, PUNCH JD, DeRoy MA et al*. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am. J. Transplant.* 2006; 6 (4): 783–790.
  36. *Maglione M, Ploeg RJ, Friend PJ*. Donor risk factors, retrieval technique, preservation and ischemia/reperfusion injury in pancreas transplantation. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2013; 18 (1): 83–88. doi: 10.1097/MOT.0b013e32835c29ef.
  37. *Gruessner RWG, Gruessner AC*. The current state of pancreas transplantation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9 (9): 555–562.
  38. *Stratta RJ, Bennett L*. Pancreas underutilization according to united network for organ sharing data. *Transplantation proceedings*. 1998: 264.
  39. *Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, Smits JM, Schareck WD*. How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors. *Transplantation proceedings*. 2008: 1275–1278.
  40. *Woeste G, Moench C, Hauser IA, Geiger H, Scheuermann E, Bechstein WO*. Can the preprocurement pancreas suitability score predict ischemia-reperfusion injury and graft survival after pancreas transplantation? *Transplantation proceedings*. 2010: 4202–4205.
  41. *Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, Wolfe RA, Kaufman DB*. Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes and geographic variation in utilization. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (4): 837–845. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02996.x.
  42. *Salamanca-Bustos JJ, Campos-Hernandez JP, Sánchez-Hidalgo JM, Arjona-Sánchez A, Sánchez-González A, Arenas-Bonilla AJ et al*. Validation of the Pancreatic Donor Risk Index in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Performed in Córdoba Hospital From 2000 to 2015. *Transplantation Proceedings*. 2016: 3037–3039.
  43. *Marang-van de Mheen PJ, Hilling DE, Dirkes MC, Baranski AG*. Surgical injuries of pancreatic allografts during procurement. *Clin. Transplant.* 2011; 25 (5): 737–743. doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01335.x.
  44. *Ausania F, Drage M, Manas D*. A Registry Analysis of Damage to the Deceased Donor Pancreas During Procurement. 2015; (16): 2955–2962. doi: 10.1111/ajt.13419.
  45. *Fuller B, Guibert E, Rodriguez J*. Lessons from Natural Cold-Induced Dormancy to Organ Preservation in Medicine and Biotechnology: From the «Backwoods to the Bedside». *Dormancy and Resistance in Harsh Environments*. Springer; 2010. page 253–278.
  46. *Taylor MJ, Baicu SC*. Current state of hypothermic machine perfusion preservation of organs: The clinical perspective. *Cryobiology*. 2010; 60 (3): s20–s35.

47. *Rauen U, de Groot H.* New insights into the cellular and molecular mechanisms of cold storage injury. *J. Investig. Med.* 2004; 52 (5): 299–309.
48. *Hafez T, Fuller B.* Applications: organ preservation for transplantation. *Adv. Biopreservation Owego, Cell Preserv. Serv.* 2006; 9: 197–270.
49. *Hakim NS, Stratta R, Stratta RJ, Gray D.* Pancreas and islet transplantation. Oxford University Press, USA; 2002.
50. *Yu W, Coddington D, Bitter-Suermann H.* Rat liver preservation. *Transpl. Int.* 1990; 3 (4): 238–240.
51. *Guibert EE, Petrenko Y, Balaban CL, Somov Y.* Organ Preservation: Current Concepts and New. 2011; 125–142. doi: 10.1159/000327033.
52. *Schneeberger S, Biebl M, Steurer W, Hesse UJ, Troisi R, Langrehr JM et al.* A prospective randomized multicenter trial comparing histidine-tryptophane-ketoglutarate versus University of Wisconsin perfusion solution in clinical pancreas transplantation. *Transpl. Int.* 2009; 22 (2): 217–224.
53. *Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Croce C, Pietrabissa A et al.* Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a single-center, prospective, randomized pilot study. *Transplantation.* 2004; 77 (8): 1186–1190.
54. *Badet L, Abdennebi H Ben, Petruzzo P, McGregor B, Espa M, Hadj-Aissa A et al.* Evaluation of IGL-1, a new organ preservation solution: preclinical results in renal transplantation. *Prog. en Urol. J. l'Association Fr. d'urologie la Soc. Fr. d'urologie.* 2005; 15 (3): 481–488.
55. *Kuroda Y, Kawamura T, Suzuki Y, Fujiwara H, Yamamoto K, Saitoh Y.* A new, simple method for cold storage of the pancreas using perfluorochemical. *Transplantation.* 1988; 46 (3): 457.
56. *Kin S, Stephanian E, Gores P, Moss A, Flores H, Nakai I et al.* 96-hour cold-storage preservation of the canine pancreas with oxygenation using perfluorochemical. *Transplantation.* 1993; 55 (1): 229–230.
57. *Di Carlo V, Castoldi R, Cristallo M, Ferrari G, Socci C, Baldi A et al.* Techniques of pancreas transplantation through the world: an IPITA center survey. *Transplantation proceedings.* 1998: 231–241.
58. *Lock R, Klempnauer J, Ehlerding G, Kühn K.* Significance of portal venous drainage after whole-organ pancreas transplantation for endocrine graft function and prevention of diabetic nephropathy. *Transplantation.* 1990; 50 (3): 394–398.
59. *Shokouh-Amiri MH, Gaber AO, Gaber LW, Jensen SL, Hughes TA, Elmer D et al.* Pancreas transplantation with portal venous drainage and enteric exocrine diversion: a new technique. *Transplantation proceedings.* 1992: 776.
60. *Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA, Norgate A, Aslani N, McGilvray ID et al.* Portal Venous Versus Systemic Venous Drainage of Pancreas Grafts: Impact on Long-Term Results. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (1): 226–232.
61. *Gruessner A, Sutherland DE.* Pancreas transplant results in the United Network for Organ Sharing (UNOS) United States of America (USA) Registry compared with non-USA data in the International Registry. *Clin. Transpl.* 1993; 47–68.
62. *Pescovitz MD, Dunn DL, Sutherland DE.* Use of the circular stapler in construction of the duodenocystostomy for drainage into the bladder in transplants involving the whole pancreas. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1989; 169 (2): 169–171.
63. *El-Hennawy H, Stratta RJ, Smith F.* Exocrine drainage in vascularized pancreas transplantation in the new millennium. *World J. Transplant.* 2016; 6 (2): 255. doi: 10.5500/wjt.v6.i2.255.
64. *Kleespies A, Mikhailov M, Khalil PN, Preissler G, Rentsch M, Arbogast H et al.* Enteric conversion after pancreatic transplantation: resolution of symptoms and long-term results. *Clin. Transplant.* 2011; 25 (4): 549–560.
65. *Radio SJ, Stratta RJ, Taylor RJ, Linder J.* The utility of urine cytology in the diagnosis of allograft rejection after combined pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 1993; 55 (3): 509–516.
66. *Zibari GB, Aultman DF, Abreo KD, Lynn ML, Gonzalez E, McMillan RW et al.* Roux-en-y venting jejunostomy in pancreatic transplantation: a novel approach to monitor rejection and prevent anastomotic leak. *Clin. Transplant.* 2000; 14 (4): 380–385.
67. *Light TD, Light JA.* Pancreas transplant and incidental meckel diverticulum: not always a straightforward decision. *South Med. J.* 2008; 101 (6): 665–666.
68. *Ziaja J, Wullstein C, Woeste G, Bechstein WO.* High duodeno-jejunal anastomosis as a safe method of enteric drainage in simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Ann. Transplant.* 2001; 7 (3): 46–49.
69. *Lam VWT, Wong K, Hawthorne W, Ryan B, Lau H, Robertson P et al.* The linear cutting stapler for enteric anastomosis: a new technique in pancreas transplantation. *Transpl. Int.* 2006; 19 (11): 915–918.
70. *Fridell JA, Milgrom ML, Henson S, Pescovitz MD.* Use of the end-to-end anastomotic circular stapler for creation of the duodenoenterostomy for enteric drainage of the pancreas allograft. *J. Am. Coll. Surg.* 2004; 198 (3): 495–497.
71. *Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF, Grewal HP, Kizilisik AT et al.* Nine-year experience with 126 pancreas transplants with portal-enteric drainage. *Transplantation proceedings.* 2001: 1687–1688.
72. *Khobotia M, Pinchuk A, Dmitriev I, Storozhev R.* Simultaneous pancreas-kidney transplantation with duodeno-duodenal anastomosis. *Transplantation proceedings.* 2014: 1905–1909.
73. *Hummel R, Langer M, Wolters HH, Senninger N, Brockmann JG.* Exocrine drainage into the duodenum: a novel technique for pancreas transplantation. *Transpl. Int.* 2008; 21 (2): 178–181.
74. *Shokouh-Amiri H, Zakhary JM, Zibari GB.* A novel technique of portal-endocrine and gastric-exocrine drainage in pancreatic transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* 2011; 212 (4): 730–738.

Статья поступила в редакцию 15.03.2017 г.

The article was submitted to the journal on 15.03.2017