

# **КОМБИНИРОВАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА И ПОЧКИ.**

## **РЕЗЮМЕ**

Сандриков В.А., Зокоев А.К., Бабенко Н.Н., Минина М.Г., Гуляев В.А., Платова Е.Н.,  
Каабак М.М.

Пациенты с диабетической нефропатией составляют до 30% диализной популяции. Оптимальным методом лечения таких пациентов является комбинированная трансплантация поджелудочной железы и почки. До последнего времени в России не было успешных случаев такой комбинированной трансплантации.

На примере пациента 29 лет с сахарным диабетом I типа, диабетической нефропатией в стадии терминальной ХПН, которому впервые в России в РНЦХ РАМН выполнена успешная трансплантация панкреатодуоденального комплекса и почки от трупа, рассматриваются преимущества и недостатки различных способов трансплантации поджелудочной железы и  $\beta$ -клеток, вопросы хирургической техники, иммуносупрессивной терапии и послеоперационной реабилитации.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, диабетическая нефропатия, комбинированная трансплантация поджелудочной железы и почки, мультиорганное донорство.

## **COMBINED KIDNEY-PANCREAS TRANSPLANTATION FROM DECEASED DONOR ABSTRACT**

Sandrikov V.A., Zokoev A.K., Babenko N.N., Minina M.G., Gulyaev V.A., Platova E.N.,  
Kaabak M.M.

Patients with type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy consists up to 30% of dialysis population. The best treatment choice for these patients is combined kidney-pancreas transplantation. Until the recent time there were no one successful case of combined transplantation like this.

Using as example the young 29 years old man with type 1 diabetes mellitus and ESRD due to diabetic nephropathy, who was the recipient of the first successful in Russia combined cadaveric kidney-pancreas graft, we consider the pros and contras for the different methods of pancreas and  $\beta$ -cells transplantation, the aspects of surgical technique, immunosuppression and posttransplant rehabilitation.

Key words: diabetes 1 type, diabetic nephropathy, combined kidney-pancreas transplantation, multiorgan procurement.

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ  
ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА И ПОЧКИ.  
(ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)**

Сандриков В.А., Зокоев А.К., Бабенко Н.Н., Минина М.Г., Гуляев В.А., Платова Е.Н.,  
Каабак М.М.

Отдел трансплантации органов Научного центра хирургии РАМН.

Лечение сахарного диабета (СД) является чрезвычайно актуальной проблемой в настоящее время. Основные причины инвалидности у больных сахарным диабетом – тяжелые осложнения (нефропатия, ретино-, нейропатия, поражение периферических сосудов). Так, например, слепота среди больных сахарным диабетом встречается в 10 раз чаще, а гангрена и ампутация конечностей - в 20 раз чаще, чем среди населения в целом. (1, 2, 5, 6, 14).

Классическая инсулинотерапия связана с трудностями индивидуального подбора дозы и вида препарата, развитием инсулинорезистентности, появлением аллергических реакций и липодистрофий. Кроме того, экзогенное введение инсулина не в состоянии предотвратить прогрессирование вторичных осложнений диабета. Аллотрансплантация поджелудочной железы - единственный в настоящее время метод, позволяющий стойко стабилизировать уровень гликемии у больных инсулинзависимым сахарным диабетом и таким образом предотвратить прогрессирование осложнений.

Первая отечественная аллотрансплантация культур плодных островковых клеток была проведена В.И. Шумаковым в 1979 г. Работами В.И.Шумакова и соавт., D.E.R. Sutherland, P.E.Lacy и других исследователей разработан и внедрен в клиническую практику метод лечения сахарного диабета путем трансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы (ОКПЖ). Этот метод нашел применение в клинической практике в силу его безопасности, простоты и эффективности. (7, 17, 21)

Однако следует отметить, что после проведенных операций не наблюдалось случаев полной инсулиннезависимости, т.е. отмены инсулинотерапии. Лишь в некоторых случаях трансплантированные больным сахарным диабетом I типа островки человека функционировали в течение нескольких лет, способствуя нормализации углеводного обмена и уровня HbA<sub>1c</sub>, при отсутствии гипогликемии. (8).

Функция пересаженной островковой ткани может быть эффективной в случае, если количество трансплантируемых островков составляет 6000 или более на 1 кг массы больного, при условии введения указанного количества островков в порталную систему.

По данным В. J. Hering и С. Ricordi, было проведено более 300 трансплантаций островков поджелудочной железы человека, но успех таких пересадок был ниже 10% (13, 16).

В 2000 г. группа ученых во главе с проф. А. Shapiro из Эдмонта доложили результаты успешной трансплантации островков поджелудочной железы 12 больным СД типа 1. Каждый из больных получили достаточное количество очищенных островков, полученных из 2-3 донорских трупных желез, при этом с момента смерти прошло не более 3-4 часов. Пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессию, аналогичную применяемой при трансплантации целых органов. У 4 больных сохранялся нормальный глюкозотолерантный тест; у 5 — нарушенная толерантность к глюкозе и у 3 развился посттрансплантационный диабет (2 больных принимали пероральные сахароснижающие препараты и 1 больной - менее 10 ед инсулина в сутки). Срок наблюдения составил в среднем 10 мес. (11, 19, 20).

Первую в мире успешную трансплантацию железы в клинике произвели в Миннесоте (США) Келли и Лилехай 17 декабря 1966 г. К 31 мая 1995 г. по данным регистрационного центра трансплантации поджелудочной железы Международного общества трансплантологов в мире было выполнено 6856 операций. А к 2005 г. количество проведенных трансплантаций поджелудочной железы увеличилось до 21930.

Основным условием для трансплантации поджелудочной железы является то, что риск операции и возможных осложнений иммуносупрессивной терапии не должен превышать риск вторичных осложнений диабета.

После комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки в течение первого года полная инсулинонезависимость сохраняется у 94% больных, а при трансплантации только поджелудочной железы - у 89%; а через 5 лет инсулинонезависимость сохраняется у 81 и 67% соответственно (15). После трансплантации улучшается качество жизни больных: не требуется введения экзогенного инсулина, отсутствуют ограничения в диете, наиболее выраженные положительные изменения наблюдаются в течение развившихся до операции осложнений диабета, что проявляется не только задержкой их прогрессирования, но и регрессом клинических симптомов (9, 10). Восстановление функциональной активности почек выражено в большей степени и на более длительное время после комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки чем после трансплантации только почки (12, 18).

В связи с тем, что в России до настоящего времени не было случая успешной комбинированной трансплантации поджелудочной железы и почки, мы сочли полезным описать первый в нашей стране опыт успешной операции.

Пациент Г. 32 лет, поступил в отделение трансплантации почки РНЦХ РАМН с диагнозом: Сахарный диабет I типа. Хроническая почечная недостаточность в исходе диабетической нефропатии. Диабетическая ретинопатия и ангиопатия. Состояние при проведении гемодиализа.

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

Трансплантация панкреатодуоденального комплекса и почки произведена 25.12.2005 г. Донор – мужчина 41 года, погибший от черепномозговой травмы, полученной в результате эпилептического припадка. Смерть мозга установлена через 32 часа наблюдения в ОИТ. Несовместимости по HLA: b8, b15. Перекрестная проба отрицательная. Перед началом операции (после констатации смерти) донору введен Октреотид 0,1 мг в/вено.

Операция у донора выполнялась одновременно двумя бригадами: стернолапаротомия, назогастральный зонд заведен в 12-перстную кишку, по нему введено 400 мл раствора, содержащего 1 гр амфотерицина В, 1 гр клафорана, 60 мл 1% диоксидина. 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 поджелудочной железы – железа бледно розового цвета, обычных размеров, отека парапанкреатической клетчатки нет. Принято решение о трансплантации поджелудочной железы. Выполнена мобилизация печени и частичная мобилизация поджелудочной железы. После пережатия аорты на уровне ножек диафрагмы начата перфузия органов брюшной полости раствором Кустодиол – 6 литров в аорту и 15 литров в верхне-брыжеечную вену. После завершения перфузии воротная вена пересечена посередине с целью обеспечить удобство формирования анастомозов как при трансплантации печени, так и при трансплантации панкреатодуоденального комплекса. Селезеночная артерия перевязана у места отхождения от чревного ствола и отсечена, верхнебрыжеечная артерия пересечена у аорты. Нижняя полая вена пересечена выше печени – на уровне диафрагмы, ниже печени – над почечными венами. Печень удалена. Закончена мобилизация 12-перстной кишки и селезенки. Брыжеечные сосуды пересечены у нижнего

края поджелудочной железы. Пилорический отдел желудка и тощая кишка у связки Трейца прошиты аппаратом УКЛ-60 и пересечены. Панкреатодуоденальный комплекс вместе с селезенкой удалены. Мобилизованы почки и удалены с фрагментами аорты и нижней полой вены. Выделены и удалены обе общие подвздошные артерии вместе с бифуркацией последующего использования при артериальной реконструкции трансплантатов – правая упакована в контейнер вместе с печенью, левая – вместе с панкреатодуоденальным комплексом.

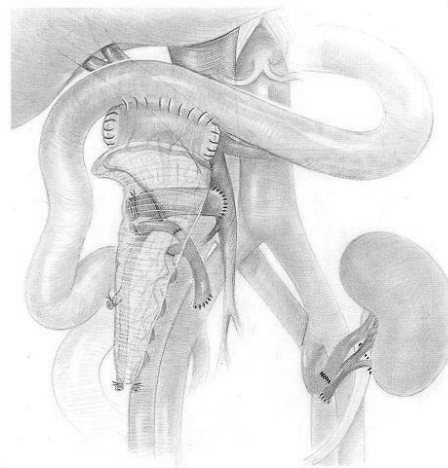


Рис. 1. Схема трансплантации панкреатодуоденального комплекса и почки

Операция у реципиента была начата сразу же после визуальной оценки поджелудочной железы у донора и принятия решения о трансплантации: выполнена срединная лапаротомия, удалены обе почки. Выделены и подготовлены к анастомозам подвздошные артерии с обеих сторон и левая наружная подвздошная вена. В корне брыжейки выделена и подготовлена к анастомозу верхняя брыжеечная вена. Трансплантат (панкреатодуоденальный комплекс с селезенкой) извлечен из контейнера и помещен в лоток с ледяной крошкой. Выполнена спленэктомия трансплантата. Выполнена артериальная реконструкция артерий трансплантата с помощью фрагмента общей подвздошной артерии донора, взятой вместе с бифуркацией, с целью получения единого артериального ствола: анастомоз селезеночной и внутренней подвздошной артерии донора конец в конец, анастомоз верхнебрыжеечной артерии и наружной подвздошной артерии донора конец в конец. Сформированы анастомозы: воротная вена трансплантата конец в бок переднемедиальной поверхности верхнебрыжеечной вены, артерия трансплантата (общая подвздошная артерия донора) проведена через отверстие в брыжейке тонкой кишки и соединена конец в бок с правой общей подвздошной артерией реципиента (рисунок 1). После пуска кровотока трансплантат равномерно заполнился кровью, окрасился в розовый цвет, тургор удовлетворительный. Отмечается интенсивное поступление панкреатического сока в 12ПК трансплантата (рисунок 2).

Артерия почечного трансплантата (правая почка) соединена 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 12 ПК трансплантата бок в бок отступя от связки Трейца на 70 см. В 40 см от анастомоза в проксимальном и дистальном направлении сформирован межкишечный анастомоз двумя рядами викриловых швов.

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

Срок консервации панкреато-дуоденального комплекса 4 час 35 мин., почечного трансплантата - 6 час 42 мин.

Как известно, существует два способа формирования оттока венозной крови от трансплантата поджелудочной железы, и два способа дренирования панкреатического сока. Основные преимущества и недостатки этих методов суммированы в таблицах 1 и 2. Наш выбор в пользу технически более сложных методов был обусловлен стремлением оптимизировать результаты операции.

Таблица 1. Отток панкреатического сока от трансплантата поджелудочной железы.

	Пузырный дренаж	Энтеральный дренаж
Преимущества	Контроль амилазы мочи как маркер отторжения. Техническая простота. Простота выполнения биопсии.	Отсутствие метаболического ацидоза, циститов, рефлюкс-панкреатитов.
Недостатки	Метаболический ацидоз, дегидратация. Цистит. Рефлюкс-панкреатит.	Отсутствие возможности контролировать экзокринную функцию трансплантата. Техническая сложность. Сложность выполнения биопсии.

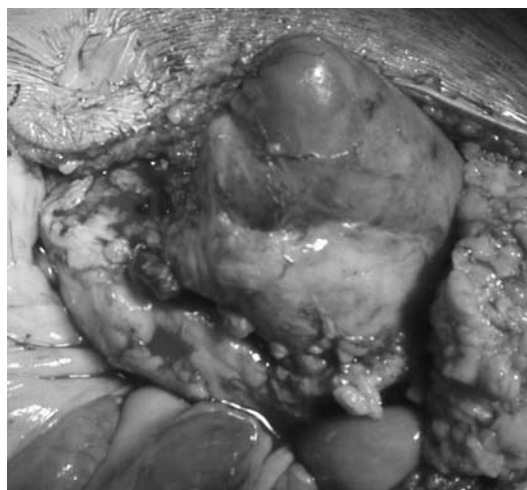


Рис. 2. Трансплантат поджелудочной железы и 12ПК, заполненная секретом поджелудочной железы после пуска кровотока

Таблица 2. Венозный отток от трансплантата поджелудочной железы.

	Системный отток	Отток в воротную вену
Преимущества	Техническая простота. Простота выполнения биопсии	Нормальный (базальный и стимулированный) уровень инсулина. Лучше метаболизм жиров и белков. Вероятно меньше отторжений?
Недостатки	Аномальная эндокринная физиология, приводящая к периферической гиперинсулинемии, портальной гипоинсулинемии и инсулинрезистентности. Неблагоприятный эффект на метаболизм жиров и белков, повышающий риск развития атеросклероза.	Техническая сложность. Сложность выполнения биопсии.

**Первичная функция трансплантата поджелудочной железы:** в послеоперационном периоде у больного имели место клиничко-лабораторные признаки панкреатита. Проводилась инфузионная терапия, переливания эр. массы, плазмы, альбумина, Контрикал в дозе 600 тыс Ед/сутки, Октреотид – 0,1 мг x 3 раза сутки.

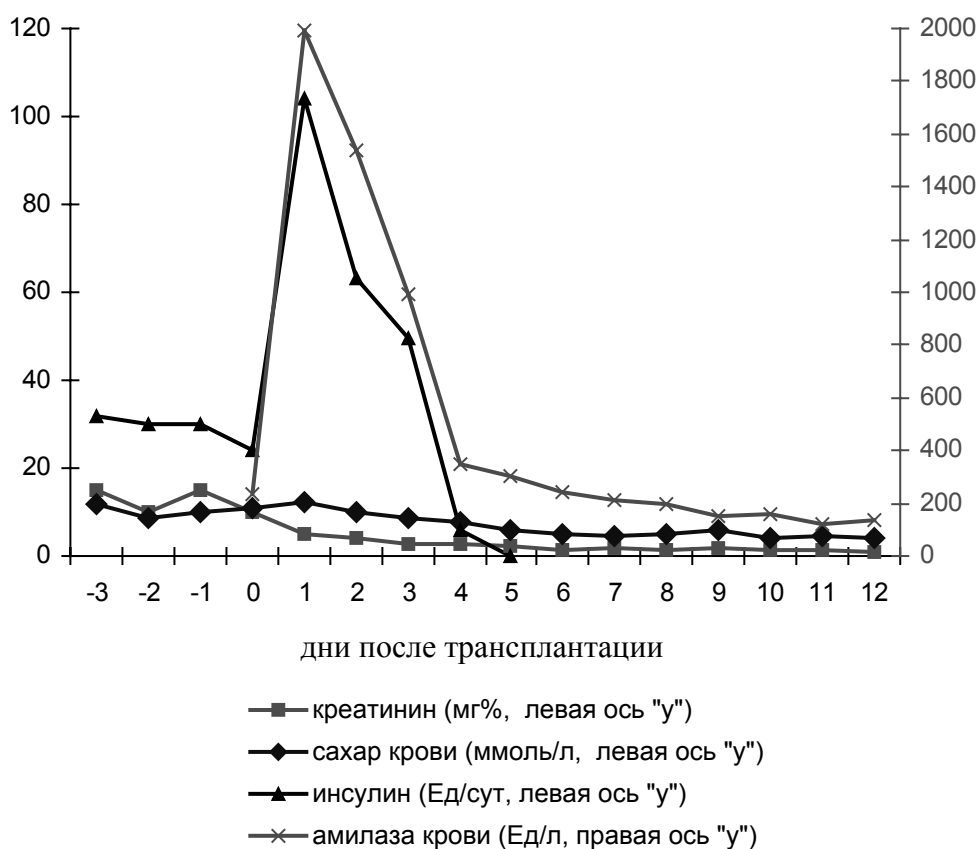


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей и суточной дозы инсулина после трансплантации.

На диаграмме (рисунок 3) показано, что до операции пациент получал суммарно около 30 Ед инсулина в сутки. В раннем послеоперационном периоде проводилась постоянная в/в 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 цифр на 8-е сутки.

**Первичная функция трансплантата почки:** в первые сутки выделено 7,4 л мочи. Снижение креатинина крови до субнормального уровня на 2-е сутки. В качестве индукции иммуносупрессивной терапии больной получил Зенапакс под контролем CD 25 лимфоцитов на -1, 0, 2, 13 и 44-е сутки, в суммарной дозе 600 мг и АТГ в суммарной дозе 1000 мг (600 мг в день 0 и 400 мг в день 1). Сандиммун с 1-х суток, в течение трех дней внутривенно, затем через рот (целевая концентрация через три часа после приема 750-850 нг/мл). С 6 суток назначен СеллСепт в дозе 2 гр/сут. С 1-х суток в течение 3-х недель получал Цимевен в дозе 375 мг/сутки (первая неделя - 750 мг).

На 10 сутки после операции появился субфебрилитет, лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг, сформировались жидкостные образования брюшной полости, расположенные главным образом под передней брюшной стенкой: первое по правому латеральному каналу, второе - ограничено сверху поперечно-ободочной кишкой, справа медиальной поверхностью донорской поджелудочной железы. Под ультразвуковым контролем полости пунктированы и дренированы. После дренирования жидкостных образований уменьшилась температура тела, уменьшились лейкоцитоз и нейтрофильный сдвиг. Дренажи удалены через 2 недели.

Через 1,5 месяца после операции наступило выздоровление. При УЗИ в правом мезогастррии визуализируется трансплантат поджелудочной железы размерами: головка – 3x2,6x2,4 см, тело – 1,9 см, хвост – 2,1 см. При цветном доплеровском картировании кровотоки на верхнее-брыжеечной артерии:  $V_{sis}$  (систолическая скорость) – 0,23 м/с,



Рис. 4.а УЗ картина трансплантата поджелудочной железы.

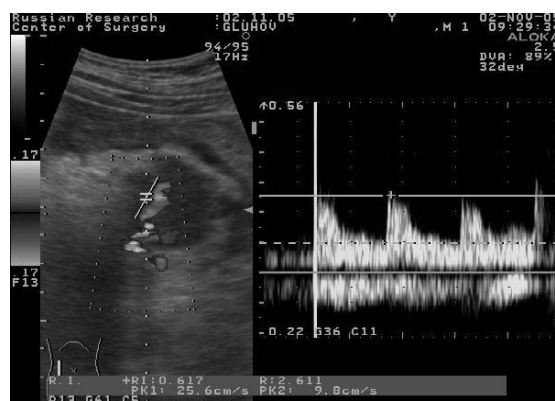


Рис. 4.б Цветное доплеровское картирование трансплантата поджелудочной железы.

Vdiast (диастолическая скорость) – 0,08 м/с, Ri (резистивный индекс) – 0,62; на артерии паренхимы железы: Vsis – 0,21 м/с, Vdiast – 0,09 м/с, Ri – 0,58. (рис. 4.а, 4.б). Кровотоки и размеры почечного трансплантата в пределах нормы (рис. 5).

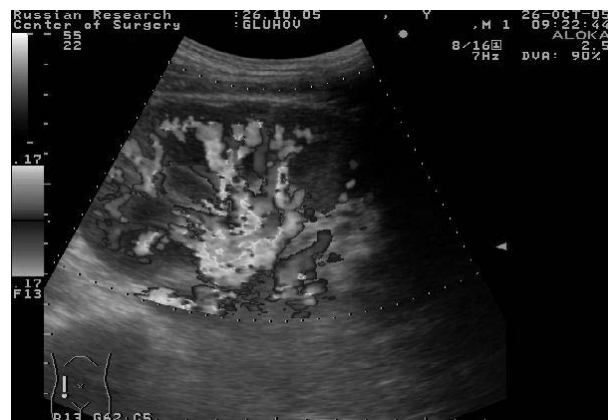


Рис.5 Цветное доплеровское картирование почечного трансплантата.

При выписке выполнена спиральная компьютерная томография с объемной реконструкцией изображения (рис. 6), на которой отчетливо видны контрастированные верхне-брыжеечная и селезеночная артерии трансплантата поджелудочной железы, анастомозированные с общей подвздошной артерией справа и почечный трансплантат слева. В обоих трансплантатах отмечается удовлетворительное накопление контрастного вещества.

В анализах крови через 6 месяцев после операции состояние и самочувствие пациента остаются удовлетворительными: Нб – 115 г/л, Л –  $3,8 \times 10^9$ /л, э – 3, п/я – 7, с/я – 52, л – 32, м-6. Биохимический анализ крови: билирубин – 10,2 мкмоль/л, белок общий – 66 г/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, АСТ – 28, АЛТ – 18, Амилаза – 166 Ед/л, гликозилированный гемоглобин – 5,9%.

Проба Реберга: мочевины крови – 36 мг%; мочевины мочи – 813 мг%; креатинин крови – 1,4 мг%; креатинин мочи – 62 мг%; минутный диурез – 1,7 мл.; фильтрация по энд креатинину – 75,23 мл/мин.;  $\text{Na}^+$  крови – 145 ммоль/л;  $\text{Na}^+$  мочи – 109 ммоль/л;  $\text{K}^+$  крови – 3,6 ммоль/л;  $\text{K}^+$  мочи – 11,0 ммоль/л. Анализ мочи без патологии, суточная протеинурия – 64 мг/сутки.



Рис. 6.1. Контрастированные трансплантаты поджелудочной железы (А) и почки (В)

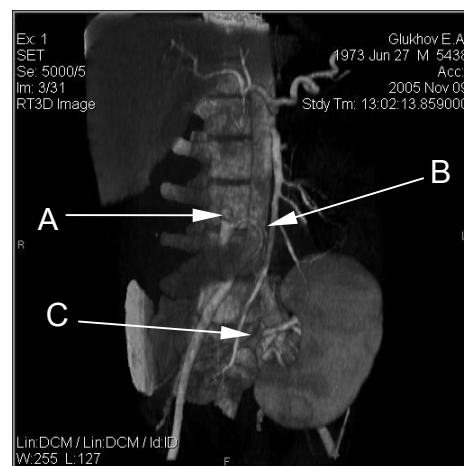


Рис. 6.2 Контрастированы артерии почечного трансплантата (С) и трансплантата поджелудочной железы (А-верхнебрыжеечная артерия, В-селезеночная артерия)

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

Через 6 месяцев после трансплантации пациент получает следующую терапию: преднизолон 1,5 таблетки 1 раз в сутки, сандиммун 200 мг в сутки, СеллСепт – 2 грамма в сутки, ранитидин 1 таблетка в сутки. Артериальное давление 115/75 без гипотензивных препаратов.

**Заключение:** не смотря на то, что попытки трансплантации трупной поджелудочной железы предпринимались в СССР и России на протяжении 20 лет, успех был достигнут впервые. По нашему мнению, главной причиной успеха является правильное ведение мультиорганного донора и согласованные действия реаниматологов, сотрудников донорской службы и хирургов-трансплантологов, свидетельствующее о зрелости и высоком профессионализме Московского городского координационного центра органного донорства.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет.-М.:Медицина,1994.-384с.
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудряков С.В. и др. Эпидемиология инсулинозависимого сахарного диабета// Проблемы эндокринологии.-1998.-№2.-С.47-51.
3. 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. Нефрология и диализ, 2002, т.4, №4, с.250-255
4. Бабенко Н.Н., Зокоев А.К., Морозова М.М., Каабак М.М.: микроморфометрический анализ почечных аллотрансплантатов в зависимости от способа восстановления мочевых путей. Вестник трансплант искусственных органов, №2, 2005, стр 9-14
5. Леонович С.И., Игнатович И.Н., Слука Б.А. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы в красный костный мозг в эксперименте// Белорусский медицинский журнал- 2004.-№1.-С.55-57.
6. Осложнения сахарного диабета: Руководство/ Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Миленькая Т.М. и др. Под ред. И.И.Дедова.- М.-1995.-40 с.
7. Шумаков В.И., Игнатенко С.Н., Петров Г.Н. и др. Трансплантация почки и поджелудочной железы больным инсулинозависимым сахарным диабетом // Хирургия.-1991.-№7.-С.3-8.

8. Alejandro R., Lehmann R., Ricordi C. et al., *Diabetes*. - 1997. - Vol. 46. -P. 1983-1989
9. Bandello F. Vidano C., Secchi A., et al. Diabetic retinopathy after successful kidney-pancreas allotransplantation: A survey of 18 patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991; 229:315-319.
10. Bandello F. Vidano C., Secchi A., et al. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: A 20-case report. *Diabetologia* 1991; 34: S 92-S94;
11. Bertuzzi F., Grohovaz F., Maffi P. et al., *Diabetologia*. - 2002. - Vol. 45. - P. 77-84)
12. 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;1:2290-2293
13. Bretzel R. G., Hering B. J., Brandhorst D. et al., *Diabetologia*. - 1994. -Vol. 37. - Suppl. 1, P.A38
14. 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 - 677
15. Gruessner AC Analysis of the International Pancreas Transplant Registry. Personal communication; February 2001
16. Hering B. J., Ricordi C., *Graft Review*. - 1999. - Vol. 2. - P. 12-27)
17. Lacy P.E. Islet transplantation in diabetes mellitus // *Diabetes*.-1990.- Vol.11, №4.-P.1-3.
18. 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: 857-858.)
19. Ryan E. A., Lakey J., Rajotte R. V. et al., *Diabetes*. - 2001. - Vol. 50. -P.710-719
20. Shapiro A. M., Ryan E. A. et al., *N. Engl. J. Med*. - 2000. -Vol. 27. - P. 230-238
21. Sutherland D.E.R., Moudry K.C. Clinical pancreas and islet transplantation // *Transplant. Proc.*-1987.-Vol.19, №1.-P.113-120.