

**Общероссийская общественная организация трансплантологов  
«Российское трансплантологическое общество»**

# **ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Национальные клинические рекомендации**

**2013 год**

## **«Трансплантация поджелудочной железы» Национальные клинические рекомендации**

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по трансплантологии Минздрава России на заседании 31 мая 2013 года в составе:

Готье С.В. (Москва), Хомяков С.М. (Москва), Арзуманов С.В. (Москва), Астраков С.В. (Новосибирск), Борзенко С.А. (Москва), Быков А.Ю. (Новосибирск), Ваганов Н.Н. (Москва), Валов А.Л. (Москва), Галеев Р.Х. (Казань), Галеев Ш.Р. (Казань), Григоров Е.В. (Барнаул), Губарев К.К. (Москва), Жеребцов Ф.К. (Санкт-Петербург), Колсанов А.В. (Самара), Курбангулов Э.Р. (Уфа), Минина М.Г. (Москва), Мойсюк Я.Г. (Москва), Перлин Д.В. (Волгоград), Пинчук А.В. (Москва), Платонов В.С. (Воронеж), Полтораки Е.А. (Челябинск), Попов В.А. (Кемерово), Попцов В.Н. (Москва), Поршенников И.А. (Новосибирск), Резник О.Н. (Санкт-Петербург), Россоловский А.Н. (Саратов), Сапожников А.Д. (Волгоград), Семченко С.Б. (Омск), Солошенко А.В. (Белгород), Томилина Н.А. (Москва), Чернявский А.М. (Новосибирск)

Утверждены решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»  
29 ноября 2013 года

### **Состав Координационного Совета**

Академик РАМН, проф. Готье С.В. (Москва), проф. Мойсюк Я.Г. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Гранов Д.А. (Санкт-Петербург), академик РАМН, проф. Багненко С.Ф. (Санкт-Петербург), к.м.н. Минина М.Г. (Москва), Быков А.Ю. (Новосибирск), д.м.н. Валов А.Л. (Москва), проф. Ватазин А.В. (Москва), проф. Галеев Р.Х. (Казань), к.м.н. Жеребцов Ф.К. (Санкт-Петербург), к.м.н. Загайнов В.Е. (Нижний Новгород), к.м.н. Климушева Н.Ф. (Екатеринбург), проф. Колсанов А.В. (Самара), проф. Корнилов Н.Г. (Иркутск), проф. Перлин Д.В. (Волжский), к.м.н. Платонов В.С. (Воронеж), член-корр., проф. Порханов В.А. (Краснодар), к.м.н. Сальмайер А.А. (Кемерово), проф. Семеновский М.Л. (Москва), к.м.н. Солошенко А.В. (Белгород), член-корр. РАМН, проф. Хубутия М.Ш. (Москва), проф. Чернявский А.М. (Новосибирск), проф. Шевченко О.П. (Москва), член-корр. РАМН, проф. Шумаков Д.В. (Москва)

## Оглавление

Уровни доказательности .....	3
Степени рекомендаций .....	4
Отбор пациентов и определение противопоказаний для трансплантации поджелудочной железы .....	5
Обследование потенциального реципиента .....	7
Предоперационная подготовка .....	9
Выбор вида трансплантации .....	11
Хирургическая техника .....	12
Техника имплантации поджелудочной железы .....	12
Восстановление экзокринного оттока от трансплантата поджелудочной железы .....	14
Ведение пациента в послеоперационном периоде .....	17
Медикаментозная терапия после трансплантации поджелудочной железы .....	18
Иммуносупрессивная терапия после трансплантации поджелудочной железы .....	20
Начальная иммуносупрессия после трансплантации поджелудочной железы .....	22
Компоненты иммуносупрессивного протокола начальной иммуносупрессии .....	23
Принципы дозирования и лекарственного мониторинга такролимуса .....	27
Замена ингибитора кальциневрина .....	28
Выбор дополнительного компонента иммуносупрессии .....	28
Показания к применению эверолимуса в сочетании с минимизацией ингибиторов кальциневрина у de novo реципиентов поджелудочной железы .....	30
Прекращение иммуносупрессии .....	32
Лечение острого отторжения .....	33
Лечение первого эпизода отторжения .....	33
Лечение повторного и стероидрезистентного отторжения .....	34
Лечение гуморального (антитело-опосредованного) отторжения .....	35
Поддерживающая иммуносупрессия .....	35
Отмена и исключение глюкокортикоидов .....	36
Ведение пациентов в отдалённом посттрансплантационном периоде .....	38
Список литературы .....	40

## Введение

Сахарный диабет, ввиду своей распространенности и неизбежности осложнений до сих пор является одной из важнейших проблем, стоящих перед современной медициной. Более 80 лет прошло с момента величайшего открытия в 1921 г. F.Banting и С.Best инсулина, положившим начало «инсулиновой эре». Открытие инсулина и внедрение в клиническую практику инсулинотерапии до настоящего времени позволяет сохранить жизнь миллионам больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД). Однако, проблемы обеспечения стабильного течения ИЗСД и борьбы с вторичными осложнениями этой болезни, стимулировали развитие хирургического метода и лечения диабета – трансплантации поджелудочной железы (ТПЖ).

К октябрю 1990 года в мире было зарегистрировано уже 1021 пересадка ПЖ в различных модификациях. По данным International Pancreas Transplant Registry к 1998 году в мире насчитывалось уже более 12000 случаев ТПЖ. Подавляющее большинство трансплантаций выполнены от посмертных доноров, хотя зарегистрированы и пересадки фрагмента ПЖ от живых родственных доноров. Последний вид трансплантации интересен, с точки зрения проблемы дефицита трупных органов, однако, выбор потенциальных доноров для гемипанкреатэктомии предполагает чрезвычайно тщательное обследование для исключения риска метаболических изменений, связанных с нарушением эндокринной функции после операции.

## Уровни доказательности

Уровень	Тип данных
1a	Доказательность обеспечена результатами метаанализа в рамках рандомизированных исследований
1b	Доказательность обеспечена результатами по крайней мере одного рандомизированного исследования
2a	Доказательность обеспечена результатами одного специализированного нерандомизированного исследования
2b	Доказательность обеспечена результатами по крайней мере одного специализированного квазиэкспериментального исследования
3	Доказательность обеспечена результатами специализированных неэкспериментальных исследований, в частности, результатами сравнительных и корреляционных исследований, а также сообщениями о клинических случаях
4	Доказательность обеспечена отчетами экспертных комитетов, а также мнениями признанных экспертов в конкретной области клинического знания

## Степени рекомендаций

Степень	Основание рекомендаций
А	Основанием для рекомендации является высокое качество клинических исследований и основательность изучения специфических вопросов; имеются результаты по крайней мере одного рандомизированного исследования
В	Основанием для рекомендации является высокое качество клинических исследований при отсутствии рандомизированных исследований
С	Рекомендации не подкреплены результатами качественно проведенных клинических исследований

*Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001).  
Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus,  
Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998*

## **Отбор пациентов и определение противопоказаний для трансплантации поджелудочной железы**

Ощутимый прогресс в области ТПЖ стал результатом улучшения техники операции, качества иммуносупрессии, а также терапии отторжения трансплантата. К настоящему времени уже достаточно хорошо определены показания к ТПЖ (сахарный диабет I типа) и выделяют следующие патологические состояния, которые рассматриваются в качестве **показаний к ТПЖ**:

1. Декомпенсация сахарного диабета I типа с некорригируемой гипергликемией и частыми кетоацидотическими состояниями;
2. Сахарный диабет I типа с периферической нейропатией в сочетании с ишемическими нарушениями (диабетическая стопа без инфекционных осложнений, хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей);
3. Сахарный диабет I типа, осложнённый диабетическим гломерулосклерозом;
4. Сахарный диабет I типа, осложнённый предпролиферативной ретинопатией;
5. Сахарный диабет I типа с сочетанием осложнений.

Общеизвестно, что качество жизни больных, получающих иммуносупрессивную терапию, но свободных от диализа, значительно лучше, чем пациентов зависящих от него. Поэтому терминальная стадия хронической почечной недостаточности у больных диабетом составляет основное показание для трансплантации почки. У таких пациентов лечение диабета может быть достигнуто сочетанной ТПЖ и почки. При наличии живого донора почки, ее пересадка может быть выполнена в качестве первого этапа хирургического лечения, а трупная ПЖ пересажена впоследствии, максимально сохраняя вероятность долгосрочного сохранения почки и освобождения от диализа (что более важно, чем инсулиннезависимость).

Таким образом существуют следующие варианты трансплантации:

- одномоментная ТПЖ и почки (показана при диабетической нефропатии (клиренс креатинина <40мл/мин), терминальной хронической почечной недостаточности, дисфункции раннее пересаженной почки);

- изолированная ТПЖ (показана больным СД I без тяжёлой нефропатии. Основным критерием отбора является преобладание угрозы осложнённого диабета (угрожающая жизни внезапная гипогликемия; гиперлабильное течение; необратимые вторичные осложнения) над возможными последствиями длительной иммуносупрессии;
- ТПЖ после трансплантации почки (оправдана с точки зрения протекции от нефропатии и улучшения качества жизни).

### **Противопоказания к трансплантации поджелудочной железы**

Противопоказания к трансплантации ПЖ сходны с противопоказаниями к трансплантации других органов. Выделяют абсолютные и относительные противопоказания. К первым относятся все те предсуществующие патологические состояния и социальные обстоятельства, при которых выполнение оперативного вмешательства, может повлечь за собой непосредственную угрозу жизни пациента или ухудшение ее прогноза.

К абсолютным противопоказаниям к ТПЖ относятся:

- Терминальные состояния.
- Некорригируемые нарушения функции жизненно важных органов.
- Неподдающиеся лечению системные и локальные инфекции (СПИД, репликация вирусов гепатита, активный туберкулёз и др.).
- Септические состояния.
- Злокачественные новообразования
- Сопутствующие сахарному диабету пороки развития, не подлежащие коррекции.
- Наркотическая и/или алкогольная зависимости.
- Психосоциальные факторы.

К относительным противопоказаниям к ТПЖ относятся факторы, увеличивающие степень хирургического и анестезиологического риска:

- Возраст старше 65 лет.
- Выраженное ожирение (превышение более чем на 50% идеальной массы тела).
- Распространённый атеросклероз.

- Фракция выброса ниже 50%.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

### **Обследование потенциального реципиента**

Оценка потенциального реципиента должна проводиться с участием хирургов-трансплантологов, эндокринологов, нефрологов, гастроэнтерологов, психиатра, невролога и анестезиолога. Также могут быть необходимы консультации других специалистов.

*Лабораторные исследования включают:*

- определение группы крови;
- исключение гемоконтактных инфекций, таких как вирус иммунодефицита человека, вирусных гепатитов, бледной трепонемы;
- общий анализ крови;
- развернутый биохимический анализ крови;
- КЩС;
- газы артериальной крови;
- развернутую коагулограмму;
- определение цитомегаловируса и вируса Эпштейн-Бар методом ПЦР;
- бактериологические посевы крови, мочи (в случае сохранённого остаточного диуреза), кала;
- HLA-типирование.

При получении позитивных результатов клинико-лабораторного обследования у реципиентов оцениваются структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем с помощью рентгенологических, ультразвуковых и эндоскопических методов. Наряду с этим, клинический минимум включает в себя консультации врачей других специальностей: стоматолога, офтальмолога, гинеколога и отоларинголога.

*Инструментальные методы обследования:*

- рентгенография органов грудной клетки;



- компьютерная томография головы, органов грудной клетки и брюшной полости;
- электрокардиография;
- эхокардиография;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- эзофагогастродуоденоскопия;
- исследование сосудов (ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей, почечных, сонных артерий) и коронарография выполняются всем потенциальным реципиентам с длительным стажем сахарного диабета I типа.

По данным Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1993), у 50% больных сахарным диабетом I типа через 20 лет и более от начала заболевания развиваются вторичные осложнения в различных сочетаниях. У 30% пациентов диагностируется терминальная хроническая почечная недостаточность. В связи с этим возраст потенциальных реципиентов на ТПЖ не должен превышать 50 лет, поскольку у пациентов младше 50 лет можно ожидать регресса ретинопатии, нефропатии и нейропатии. Согласно данным R.Allen, R.Stratta (1998), все пациенты старше 50 лет относятся к группе повышенного риска летального исхода и гибели трансплантата.

Объективный статус потенциального кандидата на ТПЖ должен быть максимально изучен. Чем сохраннее основные показатели гомеостаза, чем меньше сопутствующих болезней, тем больше шансов на выживание трансплантата и на полную реабилитацию больного.

Большое значение в комплексном обследовании пациента сахарным диабетом имеет оценка состояния сердечно-сосудистой системы. Рутинные методы исследования (электрокардиография, эхокардиография) при необходимости могут быть дополнены коронарографией, особенно у пациентов старше 40 лет. В дооперационное исследование с целью диагностической визуализации и мониторинга могут быть включены зондирование полостей сердца. Выделяют следующие показания к зондированию полостей сердца при СД I типа:

- возраст старше 45 лет.
- Стаж сахарного диабета более 25 лет.
- Курение.
- Длительно существующая гипертоническая болезнь.

Инфаркт миокарда, ангиопластические операции, в том числе аортокоронарное шунтирование в анамнезе не являются абсолютными противопоказаниями в ТПЖ.

Отдельного внимания заслуживают пациенты, страдающие сахарным диабетом I типа с ранее выполненными высокими ампутациями нижних конечностей. Ввиду нарушения сегментарного и магистрального кровотоков у этой категории пациентов следует учитывать возможные технические трудности при реваскуляризации трансплантата и высокий риск тромбоза в посттрансплантационном периоде. Поэтому, у подобных пациентов следует включать в предоперационное исследование компьютерную томографию с контрастированием с целью оценки состояния подвздошных сосудов.

Во время нахождения пациента в листе ожидания необходимо регулярно (не реже одного раза в 2 месяца) проводить контроль состояния пациента, уделяя особое внимание любому изменению медицинского статуса.

### **Предоперационная подготовка**

Основной целью подготовки реципиента к трансплантации является профилактика возможных осложнений в интра- и послеоперационном периоде. Важнейшими задачами подготовки к операции является:

- санация очагов инфекции;
- поддержание адекватного нутритивного статуса;
- отсутствие эрозивно-язвенного поражения ЖКТ;
- психологическая подготовка, определение его способности неукоснительно следовать назначениям и рекомендациям медицинского персонала клиники.
- непосредственно перед хирургическим вмешательством проводится деконтаминация кишечника и лаваж кишечника до чистых вод (возможно использование осмотических слабительных препаратов на основе полиэтиленгликоля).

<b>Рекомендации</b>	<b>СР</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Для увеличения показателей выживаемости трансплантатов и пациентов после выполненной трансплантации целесообразно заблаговременное и тщательное обследование потенциальных реципиентов в предоперационном периоде</li></ul>	<b>В</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Активный инфекционный процесс, который может представлять собой угрозу для жизни реципиента после проведенной трансплантации, является противопоказанием к трансплантации</li></ul>	<b>В</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Все кандидаты для трансплантации органов должны пройти скрининг с целью идентификации вирусных и бактериальных инфекций. В частности, целесообразно исключить инфекционные процессы, вызванные такими возбудителями, как HBV, HCV, ВИЧ, ЦМВ и туберкулез (сбор анамнеза и обзорная рентгенография грудной клетки)</li> </ul>	В
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Заблаговременно до проведения трансплантации показано тщательное индивидуальное обследование потенциального реципиента с целью выявления кардиальной патологии</li> </ul>	В
<ul style="list-style-type: none"> <li>• В отношении пациентов с высоким риском кардиальной патологии настоятельно рекомендуется детальное обследование с целью исключения ишемической болезни сердца</li> </ul>	В
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При наличии показаний заблаговременно до проведения трансплантации рекомендуется выполнение реваскуляризации (как хирургической, так и коронарной ангиопластики)</li> </ul>	В
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При наличии тяжелых сопутствующих заболеваний или при неадекватном поведении (некомплаентности) потенциального реципиента показано тщательное индивидуальное психологическое обследование</li> </ul>	В
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Заблаговременно до проведения трансплантации показано тщательное индивидуальное обследование потенциального реципиента с целью выявления атеросклеротического поражения тазовых, периферических и церебральных артерий. Рекомендовано использовать весь необходимый арсенал лечебно-диагностических мероприятий</li> </ul>	В
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ожирение не является противопоказанием к трансплантации органов. Тем не менее, заблаговременно до выполнения трансплантации целесообразно детальное обследование пациентов и соблюдение диеты, гарантирующей снижение массы тела</li> </ul>	С
<ul style="list-style-type: none"> <li>• С целью профилактики ранних послеоперационных тромботических осложнений показано заблаговременное и тщательное изучение состояния системы свертывания крови перед выполнением трансплантации у пациентов повышенного риска</li> </ul>	С
<ul style="list-style-type: none"> <li>• С целью профилактики послеоперационных осложнений показано заблаговременное выявление и лечение фоновых заболеваний перед выполнением трансплантации</li> </ul>	С
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Несмотря на то, что сам по себе возраст не является противопоказанием к выполнению трансплантации, все потенциальные реципиенты должны быть заблаговременно и детально обследованы. Целесообразно тщательно взвесить риски и ожидаемую пользу; пациенты должны быть информированы об увеличении вероятности возникновения послеоперационных осложнений с возрастом</li> </ul>	В
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Случаи рецидивирования исходной патологии почек достаточно часты, однако потери трансплантата при этом встречаются редко.</li> </ul>	С
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При планировании повторной трансплантации рекомендуется оценить степень иммунологического риска (в том числе провести тщательный анализ титров анти-HLA-антител)</li> </ul>	С

## Выбор вида трансплантации

Показаниями к одномоментной трансплантации поджелудочной железы и почки являются:

- Диабетическая нефропатия (клиренс креатинина  $< 40$ мл/мин).
- Терминальная хроническая почечная недостаточность и лечение программным гемодиализом.
- Больные сахарным диабетом I типа, с дисфункцией ранее пересаженной почки.

Данный вид ТПЖ – оптимальный способ лечения больных в возрасте 20-40 лет с минимальными вторичными осложнениями сахарного диабета.

Изолированная ТПЖ осуществима пациентам без тяжёлой нефропатии. Обязательным критерием отбора является преобладание угрозы осложнений диабета (жизнеугрожающая внезапная гипогликемия; гиперлабильное течение, необратимые вторичные осложнения) над возможными последствиями длительной иммуносупрессивной терапии. Также, обязательным условием для проведения подобной операции является удовлетворительная функция ранее пересаженной почки, а именно клиренс креатинина  $> 50$ мл/мин. Могут рассматриваться больные младше 20 лет, у которых есть реальная возможность получения почечного трансплантата от живого родственного донора. Пациентам с нарушением функции почечного трансплантата показана одномоментная с ТПЖ ретрансплантация почки.

Рекомендации	СР
<ul style="list-style-type: none"><li>• Пациенты страдающие СД I типа с терминальной стадией хронической почечной недостаточности должны рассматриваться как кандидаты на одномоментную трансплантацию поджелудочной железы и почки</li></ul>	В
<ul style="list-style-type: none"><li>• Пациенты страдающие СД I типа с дисфункцией ранее трансплантированной почки должны рассматриваться как кандидаты на одномоментную трансплантацию поджелудочной железы и ретрансплантацию почки</li></ul>	В
<ul style="list-style-type: none"><li>• Обязательным критерием отбора пациентов на изолированную трансплантацию поджелудочной железы является преобладание угрозы осложнений диабета над возможными последствиями длительной иммуносупрессивной терапии</li></ul>	С
<ul style="list-style-type: none"><li>• В качестве кандидатов на изолированную трансплантацию поджелудочной железы могут быть рассмотрены пациенты с сохранной функцией почек (клиренс креатинина <math>&gt; 50</math>мл/мин)</li></ul>	В

## Хирургическая техника

### Техника имплантации поджелудочной железы

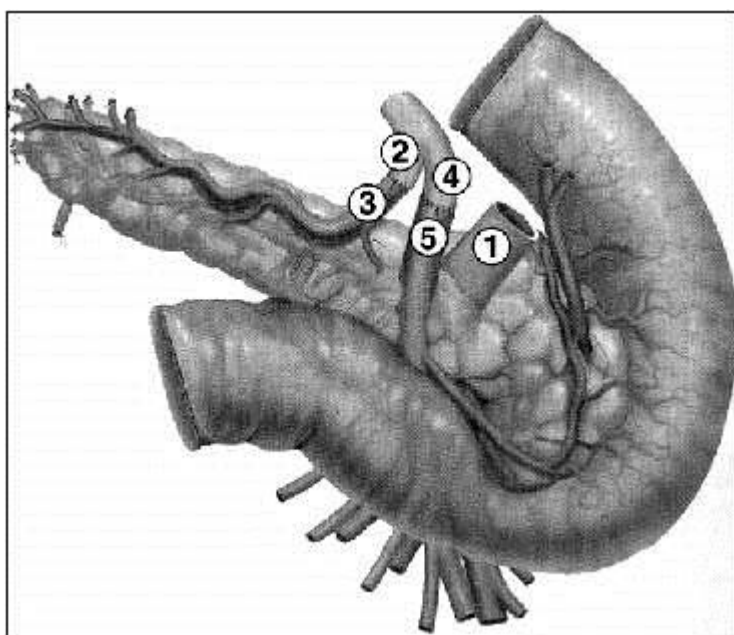
Имплантации поджелудочной железы, полученной от посмертного донора предшествует подготовка трансплантата на «back table».

Препаровка трансплантата во время продолжающейся холодовой ишемии включает следующие этапы:

- перевязка и отсечение соединительной (жировой) ткани по верхнему и нижнему краям поджелудочной железы.
- Спленэктомия осуществляется при раздельном лигировании и пересечении одноимённых артерий и вен 2-3 порядков.
- Проксимальная культя селезёночной артерии помечается лигатурой.
- Лигируется нижняя брыжеечная вена у нижнего края поджелудочной железы.
- На задней поверхности головки поджелудочной железы устье общего желчного протока ушивается наглухо.
- Культя воротной вены мобилизуется из окружающих тканей для удобства последующего ее анастомозирования.
- Мобилизуется верхняя брыжеечная артерия с перевязкой и пересечением ганглионарной ткани чревного сплетения.
- Проксимальная культя двенадцатиперстной кишки трансплантата отсекается дистальнее привратника (на уровне верхне-бокового края головки поджелудочной железы) и герметизируется аппаратным швом.
- Дистальная культя двенадцатиперстной кишки трансплантата также пересекается и ушивается аппаратным швом в месте перехода вертикальной в нижне-горизонтальную часть двенадцатиперстной кишки.
- Корень брыжейки поперечной ободочной кишки также ушивается аппаратным швом.
- Проксимальные культы верхней брыжеечной артерии и одноимённой вены ушиваются наглухо у нижнего края поджелудочной железы.
- Дистальное устье верхней брыжеечной артерии и проксимальное устье селезёночной артерии соединяются Y-образной вставкой (зона бифуркации общей подвздошной артерии донора на наружную и внутреннюю подвздошные артерии). Анастомозы накладываются непрерывным швом нитью PDS или Prolene 5-6/0 (рис. 1).

**Рисунок 1. Артериальная реконструкция трансплантата группной поджелудочной железы с помощью Y-образной вставки из донорской подвздошной артерии на этапе back table (вид с дорсальной поверхности).**

1. Воротная вена.
2. Нижняя надчревная артерия, латеральная ветвь Y-образной вставки.
3. Селезеночная артерия трансплантата.
4. Наружная подвздошная артерия, медиальная ветвь Y-образной вставки.
5. Верхняя брыжеечная артерия.



Хирургическая техника имплантации поджелудочной железы зависит от вида трансплантации (изолированная ТПЖ, сочетанная ТПЖ и почки). Хирургическим доступом могут служить срединная лапаротомия или внебрюшинный доступ в нижних квадрантах живота справа (как при трансплантации почки). Если забрюшинный доступ целесообразен с точки зрения изоляции перипанкреатической сереции от органов брюшной полости в послеоперационном периоде, то срединная лапаротомия обеспечивает хорошую маневренность при выполнении дополнительных процедур: одномоментной трансплантации почки, удаления перитонеального катетера.

Далее выполняются следующие этапы хирургической операции:

- Мобилизация купола слепой кишки.

- Мобилизация сигмовидной ободочной кишки (для осуществления доступа к левым подвздошным сосудам при сочетанной ТПЖ и почки).
- Мобилизация подвздошных сосудов с обнажением общей, наружной, внутренней подвздошных артерий и вен. Поясничные ветви лигируются и пересекаются. В ходе скелетизации подготавливаемых для имплантации сосудов окружающие лимфатические сосуды следует лигировать и пересекать с целью предупреждения лимфореи в послеоперационном периоде.

Имплантация поджелудочной железы начинается с реконструкции венозного оттока трансплантата. Выделяют два основных способа венозной реконструкции – порталный и системный. Портальная венозная реконструкция считается более физиологичной, так как нивелирует возможную гиперинсулинемию при прохождении крови через печень. Системный венозный отток может вести к периферической гиперинсулинемии с последующим развитием резистентности к инсулину и нарушению липидного обмена. В настоящее время наиболее часто применяется именно системный венозный дренаж, однако, выбор зависит от конкретного реципиента.

Сосудистая реконструкция включает:

- Анастомозирование воротной вены трансплантата с общей или наружной подвздошной веной реципиента по типу конец-в-бок непрерывным швом нитью PDS 5/0.
- Приступают к наложению артериального анастомоза между проксимальным концом Y-образной вставки и правой общей и наружной подвздошной артерии реципиенту конец-в-бок непрерывным швом нитью PDS 5/0, или конец-в-конец с внутренней подвздошной артерией.

*Артериальная реканкуляризация трансплантата при порталном венозном дренаже технически осуществима при длинной донорской Y-образной вставке при наложении анастомоза с инфраренальным отделом аорты.*

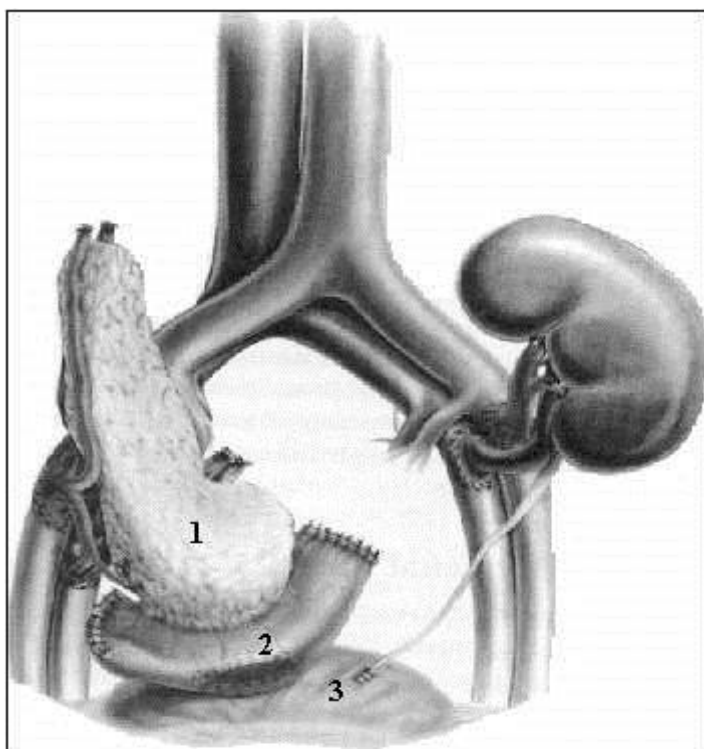
### **Восстановление экзокринного оттока от трансплантата поджелудочной железы**

К настоящему времени описано более 40 методов ТПЖ в зависимости от вида трансплантата и методики формирования экзокринного дренажа. Наиболее простым считается дуоденоцистостомия, позволяющая мониторировать уровень амилазы мочи как одного из маркёров функции трансплантата и отторжения в послеоперационном периоде.

Анастомоз осуществляется путём наложения 2-х рядного шва между вертикальной частью двенадцатиперстной кишки трансплантата поджелудочной железы и мочевым пузырём по типу бок-в-бок нитью PDS 3-4/0 (рис. 2). Возможно также использование аппаратного механического шва. В таком случае в просвет мочевого пузыря аппарат вводится через дистальную культю двенадцатиперстной кишки, которая впоследствии герметизируется аппаратным швом.

**Рисунок 2. Одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки. Реконструкция экзокринной секреции поджелудочной железы с применением дуоденоцистостомии.**

1. Трансплантированная поджелудочная железа.
2. Двенадцатиперстная кишка трансплантата.
3. Мочевой пузырь.



Более предпочтительным считается наложение дуоденоюноанастомоза, так как последний, в отличие от дуоденоцистоанастомоза не ведёт к развитию ферментативного и/или геморрагического цистита в посттрансплантационном периоде. Анастомоз накладывается с подвздошной кишкой по типу бок-в-бок 2-х рядным швом по предпочитаемой хирургом методике. После реперфузии трансплантата необходимо



учитывать возможность массивной кровопотери из мелких сосудов парапанкреатической клетчатки, которые должны быть клипированы.

Также, реперфузии должно предшествовать внутривенное введение препарата индукционной иммуносупрессии (Базиликсимаб или Даклизумаб) и введение 250 мг глюкокортикостероидов.

После завершения имплантации поджелудочной железы, в случае выполнения сочетанной операции приступают к имплантации донорской почки в левую подвздошную область, реперфузии которой предшествует введение также 250 мг глюкокортикостероидов.

<b>Рекомендации (Техника трансплантации)</b>	<b>СР</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• На этапах подготовки трансплантатов, а также в ходе самой трансплантации следует проводить эффективный гемо- и лимфостаз</li></ul>	С
<ul style="list-style-type: none"><li>• Перед формированием сосудистых анастомозов следует убедиться в отсутствии возможных разрывов внутренней сосудистой оболочки</li></ul>	С
<ul style="list-style-type: none"><li>• Рекомендуется избегать перегиба Y-образной вставки артерии поджелудочной железы при формировании артериального анастомоза</li></ul>	С
<ul style="list-style-type: none"><li>• Рекомендуется избегать перегиба почечной артерии и натяжения в области анастомозов</li></ul>	С
<ul style="list-style-type: none"><li>• Места сосудистых анастомозов должны соответствовать длине сосудов как трансплантата поджелудочной железы так и почечного трансплантата</li></ul>	С
<ul style="list-style-type: none"><li>• Рекомендуется формировать широкий венозный анастомоз при имплантации как поджелудочной железы так и почки</li></ul>	С
<ul style="list-style-type: none"><li>• Дуоденоюноанастомоз считается наиболее выгодным методом реализации экзокринной функции трансплантата поджелудочной железы</li></ul>	С

## Ведение пациента в послеоперационном периоде

Первые сутки после трансплантации пациент должен находиться в палате интенсивной терапии и реанимации с осуществлением комплексного мониторинга жизненно важных систем: рисунка ЭКГ, частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений, периферической температуры тела, центрального венозного давления, пульсоксиметрии, уровня гликемии и темпа диуреза.

Инфузионная терапия проводилась в условиях контроля центрального венозного давления и строгого учета баланса между введенной и выделенной жидкостью. Она включает в себя адекватную гидратацию в условиях полного голода из расчета 50-60 мл/кг, энергетическое восполнение за счет углеводов и коррекцию электролитных нарушений. С этой целью используются официальные растворы глюкозы, калия хлорида, КМА (аспаргинат калия и магния), NaCl - 0,9% и т.д., дозы и режим введения которых варьируется в зависимости от индивидуальных особенностей организма пациента и показателей кислотно-щелочного состояния крови. Данный вид лабораторного контроля проводился по мере необходимости, в среднем 1 раз в 3-4 часа.

Трансфузионная терапия заключается в назначении 10% или 20% растворов альбумина, а при наличии данных за коагулопатию свежезамороженной плазмы. Объем трансфузионной терапии пропорционален тяжести оперативного вмешательства и объему кровопотери. Потребность в трансфузии свежезамороженной плазмы и альбумина лабораторно определяется уровнем общего белка, альбумина в биохимическом анализе крови, а также величиной протромбинового индекса и уровня антитромбина III в коагулограмме.

На протяжении всего периода пребывания в отделении реанимации у реципиента сохраняются центральный венозный катетер, назогастральный зонд, мочевого катетер Фолея, эластичные бинты на нижних конечностях обязательное применение которых входит в протокол анестезиологического обеспечения.

При отсроченной функции почечного трансплантата пациенты требуют проведения заместительной почечной терапии в различные сроки после хирургического лечения.

## Медикаментозная терапия после трансплантации поджелудочной железы

Медикаментозная терапия включает:

- адекватную анальгезию;
- комплексную пролонгированную антибактериальную терапию. Критерии эффективности: клиническая картина, температура тела, количество лейкоцитов в крови и лейкоцитарная формула, СОЭ, уровень фибриногена в крови;
- противогрибковую терапию;
- противовирусную терапию;
- гастропротективную терапию;
- противорвотное средство (отменяется через сутки после удаления назогастрального зонда);
- антикоагулянтную терапию (низкомолекулярный гепарин), назначается в профилактической дозировке с конца первых 24 часов при отсутствии дынных за кровотечение;
- поддержание нутритивного статуса (парэнтеральное/энтеральное питание).

В течение первой недели после операции состояние реципиента оценивается путем комплексного обследования, включающего:

- подробный общий осмотр с физикальным обследованием не менее двух раз в сутки;
- термометрию не менее четырех раз в сутки;
- мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений;
- измерение центрального венозного давления;
- лабораторные методы обследования (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, развернутый биохимический анализ крови, коагулограмма, а также определение уровня панкреатической амилазы в моче если была сформирована дуоденоцистоанастомоз);
- рентгенографию органов грудной клетки..

Кроме того ранняя постепенная активизация (с первых послеоперационных суток), и дыхательная гимнастика ускоряет реабилитацию пациентов. Также показана общая

врачебная диета со вторых послеоперационных суток (при отсутствии гастростаза). В течение четырех-пяти месяцев после операции рекомендуется ограничение физических нагрузок, а на протяжении всей жизни ограничение инсоляции, пребывания в местах скопления людей и регулярные явки на контрольные обследования в стационар.

Больные, перенесшие трансплантацию поджелудочной железы или сочетанную трансплантацию поджелудочной железы и почки нуждаются в психологической, физической и социальной реабилитации, направленной на лечение и профилактику депрессивных расстройств, социализацию, развитие дисциплинированности в соблюдении врачебных рекомендаций по приему лекарственных средств и образу жизни, а также стимулирование самостоятельности и независимости.

<b>Рекомендации (Ранний послеоперационный период)</b>	<b>СР</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мониторинг уровня гликемии необходимо осуществлять каждые 3 часа в течение 24 часов после трансплантации, далее ежедневно до стабилизации функции трансплантата</li> </ul>	С
<ul style="list-style-type: none"> <li>• При восстановлении оттока панкреатического секрета путём наложения дуоденоцистоанастомоза, функцию трансплантированной поджелудочной железы необходимо мониторировать при регулярном исследовании уровня панкреатической амилазы мочи</li> </ul>	С
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проводить измерение уровней инсулина и С-пептида периферической крови еженедельно в первый месяц послеоперационного периода</li> </ul>	С
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Выполнять УЗИ трансплантата в рамки комплекса оценки дисфункции трансплантата</li> </ul>	С

*При выполнении одномоментной трансплантации поджелудочной железы и почки необходимо руководствоваться клиническими рекомендациями по трансплантации почки, изложенными в соответствующем издании.*

## **Иммуносупрессивная терапия после трансплантации поджелудочной железы**

В отличие от трансплантации других солидных органов иммуносупрессивная терапия при трансплантации поджелудочной железы должна подбираться исходя из типа трансплантации, которых выделяют три: одновременная трансплантация поджелудочной железы и почки, последовательная трансплантация поджелудочной железы после успешной трансплантации почки или изолированная трансплантация только поджелудочной железы пациентам с обратимой диабетической нефропатией. Также учитываются такие факторы, как возраст и расовая принадлежность пациента, длительность заместительной почечной терапии гемодиализом или перитонеальным диализом, наличие предрасполагающих антител. Если обобщить, то при выборе индукционной иммуносупрессии внимание уделяется факторам, влияющим на состояние иммунной системы реципиента, ее реактивность или, наоборот, анэргичность. Так, принято считать, что более молодые пациенты, в более компенсированном состоянии, без терминальной ХПН, которым планируется выполнение изолированной трансплантации поджелудочной железы, отличаются максимальной реактивностью иммунной системы, у них максимальные риски отторжения, и соответственно, им требуется более сильная индукционная иммуносупрессивная терапия. Далее следует категория пациентов, которым ранее была выполнена трансплантация почки и которые к моменту трансплантации поджелудочной железы уже в течение длительного времени находятся в состоянии медикаментозной иммуносупрессии. Затем следует категория «додиализных» пациентов, которым требуется трансплантация и почки, и поджелудочной железы, но их общесоматический статус еще неотягощен последствиями длительной терапии диализом. Наименьший иммунологический ответ против трансплантата ожидается у пациентов, длительное время находящихся на терапии диализом, которым планируется выполнение одновременной трансплантации поджелудочной железы и почки от одного донора. У последней категории пациентов риск отторжения намного меньше по сравнению с первой, но зато более высокий риск инфекционных осложнений, поэтому в данном случае выбор осуществляется в пользу менее агрессивных протоколов иммуносупрессии.

По мере отдаления от даты трансплантации уменьшаются риски иммунологических осложнений и более актуальным становится вопрос улучшения выживания пациента за счет уменьшения побочных эффектов длительной терапии отдельными

иммуносупрессантами и удлинению срока функционирования трансплантата поджелудочной железы и почки.

При проведении иммуносупрессии на всех этапах основное внимание должно быть обращено на контроль отторжения, профилактику и коррекцию развивающихся побочных эффектов. Как правило, более сильная иммуносупрессивная терапия может снизить риск отторжения трансплантата, но также может увеличить риск инфекции и возникновения опухолей. Принимая решение в каждом случае, необходимо корректно оценивать все положительные и отрицательные факторы, учитывая доступность разных медицинских подходов для конкретного пациента.

На сегодняшний день стандартный режим иммуносупрессии после ТПЖ отсутствует. Это подтверждается использованием множества комбинаций уже известных и новых иммунодепрессантов в различных трансплантационных центрах. Однако соблюдение протокола, то есть определенного единообразия в лечении пациентов после ТПЖ имеет большое значение в повседневной клинической практике, поскольку позволяет полагаться на результаты крупных клинических исследований и существующих рекомендаций. Соблюдение иммуносупрессивного протокола обеспечивает адекватную и воспроизводимую эффективность терапии. Использование индивидуального подхода у отдельных категорий реципиентов должно основываться на общепринятых международных рекомендациях и собственном опыте трансплантационного центра.

Все пациенты различаются по риску развития отторжения или потери трансплантата, и с учетом этого обстоятельства протоколы иммуносупрессии должны быть индивидуализированными. Дети и подростки, пациенты после одномоментной трансплантации почки и поджелудочной железы или имеющие высокий уровень предсуществующих антител, как и перенесшие неудачные трансплантации в прошлом, нуждаются в более интенсивной иммуносупрессии. Реципиенты с отсроченной функцией почечного трансплантата также имеют повышенный риск развития острого отторжения.

Достаточный уровень иммуносупрессии в течение 1 года после трансплантации является наилучшей мерой профилактики отторжения, включая гуморальное. В этот период одним из объективных показателей адекватности иммуносупрессии служит концентрация ингибиторов кальциневрина. В первый год после операции необходима достаточно высокая доза ингибиторов кальциневрина для надежной профилактики

острого отторжения, тогда как в последующем требуется снижение дозы или полная отмена этих препаратов, исходя из клинической ситуации.

Поскольку иммунологический ответ выражен максимально в течение ближайшего посттрансплантационного периода и затем обычно ослабевает, весь период иммуносупрессии после пересадки любого органа и, в частности, поджелудочной железы и почки может быть разделен на два этапа — начальной и поддерживающей иммуносупрессии.

Начальная иммуносупрессия охватывает первые 3 месяца после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и повышенная аллореактивность с максимальной вероятностью кризов отторжения. Задачей иммуносупрессии в этот период является предупреждение и лечение раннего отторжения при минимальном риске дополнительных повреждений уже исходно пострадавшего в результате ишемии/реперфузии донорского органа. Тактика иммуносупрессивной терапии также должна быть направлена на снижение риска других серьезных, в первую очередь, инфекционных осложнений. Начальная иммуносупрессия состоит из базисной (обязательной) и индукционной (желательной по показаниям) терапии.

Выбор протокола начальной иммуносупрессивной терапии основывается на оценке иммунологического статуса реципиента и особенностей трансплантата.

Поддерживающая иммуносупрессия может быть разделена на два подпериода. Первый из них, относительно короткий (до 1 года), может быть обозначен как период ранней поддерживающей терапии, когда постепенно планомерно снижаются дозы иммунодепрессантов. Второй — период продолжающейся на протяжении всего срока функционирования трансплантата поддерживающей иммуносупрессии, когда уровень иммуносупрессии относительно стабилен и достаточен для предупреждения отторжения при минимизации риска ее осложнений. В этот период в связи с развитием дисфункции трансплантата может потребоваться изменение режима иммуносупрессии.

### **Начальная иммуносупрессия после трансплантации поджелудочной железы**

Современные начальные иммуносупрессивные протоколы состоят из глюкокортикоидов, ингибитора кальциневрина, дополнительного препарата (трехкомпонентный протокол), и, возможно, индукции антителами.

## Компоненты иммуносупрессивного протокола начальной иммуносупрессии

Класс препарата	Варьируемые параметры
Ингибитор кальциневрина	Препараты: циклоспорин, такролимус
Глюкокортикоиды	Дозы и режимы применения
Дополнительные компоненты иммуносупрессии	Препараты: микофенолаты, ингибиторы пролиферативного сигнала, азатиоприн
Препараты антител для индукции	Лимфоцит-истощающие поликлональные (антитимоцитарные глобулины) или лимфоцитнеистощающие моноклональные антитела (базиликсимаб)

Среди широкого круга пациентов с различными уровнями иммунологического риска и режимами иммуносупрессии были получены данные о том, что по сравнению с базиликсимабом использование антитимоцитарного глобулина снижает частоту острого отторжения, но увеличивает риск возникновения инфекций и злокачественных новообразований. Впоследствии индукция истощающими антителами абсолютно показана пациентам с высоким иммунологическим риском или пациентам, у которых вероятно отсроченная функция трансплантата (доноры с расширенными критериями, субоптимальные доноры).

### **Факторы высокого иммунологического риска:**

- несовместимость по HLA-DR;
- молодой возраст реципиента;
- пожилой возраст донора;
- PRA (панель-реактивные антитела) >20%, текущие или в анамнезе;
- наличие донорспецифических антител;
- отсроченная функция трансплантата;



- время холодовой ишемии >24 ч.

Примеры протоколов начальной иммуносупрессии на основе такролимуса и циклоспорина с индукцией базиликсимабом приведены в табл. 1 и 2

**Таблица 1. Протокол начальной иммуносупрессии с циклоспорином и индукцией базиликсимабом**

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Базиликсимаб (индукция)	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 250 мг до реперфузии каждого органа
	0-7-й день после операции	Внутривенно, по схеме 80-60-60-60-60-60-60 мг
Метилпреднизолон	7-21 день	Внутрь, 8-12 мг
	22-42-й день	Внутрь, 6-8 мг
	43-56-й день	Внутрь, 4-6 мг
	57-84-й день	Внутрь, 2-4 мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 2 мг
Циклоспорин	1-й день	Внутрь, 6-10 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)*
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации (табл. 3)
Микофенолата мофетил	1-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки*

(микофеноловая кислота)	Поддерживающая доза	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки (коррекция дозы по переносимости)
-------------------------	---------------------	------------------------------------------------------------------------

\*В зависимости от восстановления функции желудочно-кишечного тракта

**Таблица 2. Протокол начальной иммуносупрессии с такролимусом и индукцией базиликсимабом**

Препарат	Срок введения	Дозы и режимы введения
Базиликсимаб	До разреза кожи или с началом операции, затем на 4-е сутки	Внутривенно, 20 мг в течение 30 мин
Метилпреднизолон	Интраоперационно перед реперфузией	Внутривенно, 250мг перед реперфузией каждого органа
	0-7 - й день после операции	Внутривенно по схеме 80-60-60-60-60-60-60 мг
Метилпреднизолон (преднизолон)	7-21 день	Внутрь, 8-12 мг
	22–42-й день	Внутрь, 6-8 мг
	43–56-й день	Внутрь, 4-6 мг
	Поддерживающая суточная доза	Внутрь, 4 мг, возможна отмена
Такролимус	1-й день	Внутрь, 0,1–0,2 мг/кг в 2 приема (в зависимости от начальной функции)
	Поддерживающая доза (начиная со 2-го дня)	Коррекция дозы по целевой концентрации в зависимости от срока после трансплантации (табл. 3)
Микофенолата	1–14-й день	Внутрь, 1000 (720) мг 2 раза в сутки

мофетил (микофеноловая кислота)	С 15-го дня	Внутрь, 500 (360) мг 2 раза в сутки
---------------------------------------	-------------	-------------------------------------

**Таблица 3. Целевые концентрации иммунодепрессантов в зависимости от схемы иммуносупрессии и срока после трансплантации почки**

Схема терапии	Концентрация препарата, нг/мл						
	Препарат		1 мес	2–3 мес	3–6 мес	6–12 мес	>12 мес
Циклоспорин + глюкокортикоиды + микрофенолаты	Циклоспорин	0	200–300	180–200	170–180	150–170	120–150
		2	1000–1400	800–1000	800–1000	600–800	600–800
Такролимус + глюкокортикоиды + микрофенолаты	Такролимус	0	8–15	8–12	8–10	7–8	5–8
Такролимус + микрофенолаты	Такролимус	0	10–15	10–12	9–10	8–9	7–8
Циклоспорин + эверолимус глюкокортикоиды	Циклоспорин	0	150–200	100–150	80–100	50–70	25–50
		2	800–1000	600–800	450–650	350–450	300–400
	Эверолимус	0	5–10	5–10	5–8	3–8	3–8
Такролимус + эверолимус глюкокортикоиды	Такролимус	0	8–10	6–8	4–6	4–6	3–5
	Эверолимус	0	5–10	5–10	5–8	3–8	3–8

## Принципы дозирования и лекарственного мониторинга такролимуса

Существуют два наиболее распространенных подхода к начальной трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса.

Первый подход (при хорошей начальной функции трансплантата):

- не обязательно, но возможно применение индукционной терапии;
- целевая концентрация такролимуса 10–15 нг/мл на фоне приема суточной начальной дозы 0,1–0,2 мг/кг. С целью предсказуемости абсорбции такролимус принимается натощак (за 1 ч до еды или через 2 ч после приема пищи). При появлении нежелательных реакций или осложнений в этот период допускается снижение целевой концентрации (<10 нг/мл). При этом следует учитывать, что без надлежащей коррекции доз сопутствующих иммунодепрессантов в сторону увеличения риска отторжения трансплантата возрастает;
- микофенолата мофетил: стартовая суточная доза после операции 2 г в течение 2 нед, начиная с 3-й недели постепенное или одномоментное снижение дозы в 1,5–2 раза (1–1,5 г в сутки).

Второй подход (при отсроченной функции трансплантата):

- индукционная терапия (базиликсимаб или антитимоцитарный глобулин);
- целевая концентрация такролимуса 8–10 нг/мл, рекомендуемая начальная доза такролимуса составляет 0,1–0,15 мг/кг в сутки;
- микофенолата мофетил 2 г в сутки.

Необходимо тщательно мониторировать количество лейкоцитов в крови, поскольку сочетание такролимуса, антитимоцитарного глобулина и полной дозы микофенолатов способно вызвать тяжелую лейкопению и даже панцитопению. Может потребоваться снижение дозы микофенолатов или их временная полная отмена. Протоколы с применением базиликсимаба редко вызывают выраженную лейкопению.

*Циклоспорин* в суточной дозе 6–10 мг/кг (в зависимости от качества трансплантата и его начальной функции, наличия или отсутствия индукционной терапии, функции печени) назначается 2 раза в сутки внутрь, начиная с 1-го дня после трансплантации. При

трансплантации поджелудочной железы и почки от умершего донора стартовая доза 8–10 мг/кг считается высокой и обычно не применяется (или применяется редко) в связи с высокой вероятностью отсроченной функции трансплантированной почки. Пациентам, получающим индукцию истощающими антителами, пероральный циклоспорин обычно назначается за несколько дней до окончания курса терапии антителами, с тем, чтобы уровни препарата достигали терапевтических к моменту последнего введения антител. Затем дозы корректируются по концентрации в крови для достижения рекомендованного уровня (см. табл. 3). Используемые дозы и целевые уровни зависят от применения дополнительных препаратов и анамнеза отторжений. Спустя 3 мес после трансплантации большинство пациентов получают циклоспорин в дозе 3–5 мг/кг в сутки.

### **Замена ингибитора кальциневрина**

Если на фоне приема одного из ингибиторов кальциневрина развиваются отторжение или побочные эффекты, целесообразно рассмотреть возможность конверсии на другой препарат. Чаще всего поводом для ранней замены такролимуса циклоспорином становится его нейротоксичность. Основанием могут стать косметические соображения: при потере волос целесообразен переход с такролимуса на циклоспорин. Наоборот, оправдана замена циклоспорина на такролимус при гирсутизме и патологической гиперплазии десен. Начальная доза, выбранная на момент конверсии, должна подбираться индивидуально. Безусловно оправдан переход с циклоспорина на такролимус в случаях раннего тяжелого отторжения. Нет необходимости перекрестного назначения препаратов, а также обычно не требуется «прикрытие» глюкокортикоидами при конверсии. Развитие нефротоксичности ингибиторов кальциневрина не является основанием для замены одного препарата другим. После конверсии концентрацию всех препаратов следует тщательно мониторировать.

### **Выбор дополнительного компонента иммуносупрессии**

В данном контексте термин «дополнительный компонент» используется для обозначения иммуносупрессивных препаратов, применяемых в комбинации с ингибиторами кальциневрина и глюкокортикоидами в раннем посттрансплантационном периоде с целью усиления иммуносупрессии для снижения частоты эпизодов острого отторжения. Комбинация микофенолатов с такролимусом применяется у большинства пациентов. Большинство таких протоколов предполагают использование

комбинированной терапии и позднее, в качестве поддерживающей на протяжении всей жизни реципиента.

Микофенолаты в сочетании с циклоспорином или такролимусом должны быть назначены в максимальной суточной дозе — 1440 мг для микофеноловой кислоты и 2000 мг для микофенолата мофетила. В случаях, когда это оказывается невозможным из-за побочных эффектов или плохой переносимости, в качестве дополнительного компонента иммуносупрессии может быть рекомендован азатиоприн в начальной дозе 2 мг/кг.

Дозы микофенолатов не зависят от начальной функции трансплантата и контролируются по количеству лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови с учетом появления и выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов. При сочетании с такролимусом доза микофенолатов может быть снижена в 1,5–2 раза уже через 2 нед.

*Ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибиторы mTOR).* Могут применяться вместо микофенолатов с первого дня после операции со сниженной дозой ингибиторов кальциневрина. На основании рандомизированных клинических исследований было установлено, что поддержание  $C_0$  эверолимуса в диапазоне 3–8 нг/мл достаточно для эффективной безопасной иммуносупрессии, эквивалентной приему микофенолата мофетила в суточной дозе 2 г в сочетании с циклоспорином и глюкокортикоидами. Вместе с тем также было установлено, что прием эверолимуса одновременно с общепринятыми дозами циклоспорина сопровождается увеличением среднего уровня креатинина по сравнению с группой пациентов, получавших микофенолата мофетил. Снижение дозы циклоспорина в среднем на 30–50% в группе эверолимуса не приводило к повышению уровня креатинина и не сопровождалось увеличением частоты острых отторжений, подтвержденных биопсией. Поскольку известно, что у эверолимуса отсутствует какой-либо нефротоксический эффект, снижение СКФ, по мнению исследователей, обусловлено потенцированием нефротоксического действия циклоспорина.

При совместном назначении ингибитора кальциневрина и mTOR ингибитора снижение дозы одного из них ожидаемо приводит к снижению концентрации в крови другого и, соответственно, требует коррекции дозы по результатам лекарственного мониторинга.

Целевые концентрации ингибиторов кальциневрина при применении схемы иммуносупрессии с эверолимусом представлены в табл. 4.

**Таблица 4. Целевые концентрации циклоспорина или такролимуса при применении в схеме начальной иммуносупрессии с эверолимусом**

Срок после операции	Целевой уровень концентрации, нг/мл		
	Циклоспорина		Такролимуса, C <sub>0</sub>
	C <sub>0</sub>	C <sub>2</sub>	
1–7-е сутки	100–200	600–800	6–8
8–30-е сутки	75–125	500–700	6–8
2-й месяц	75–125	500–700	6–8
3–5-й месяц	50–100	400–600	4–6
6-й месяц и в последующем	25–50	300–500	3–5

**Показания к применению эверолимуса в сочетании с минимизацией ингибиторов кальциневрина у de novo реципиентов поджелудочной железы:**

- низкий иммунологический риск
- онкологические заболевания в анамнезе.

**Противопоказания:**

- высокий иммунологический риск;
- тяжелая гиперлипидемия (>350 мг/дл или >9 ммоль/л);
- тяжелая гипертриглицеридемия (>500 мг/дл или >8,5 ммоль/л);

- индекс массы тела  $>30 \text{ кг/м}^2$ ;
- протеинурия  $>800 \text{ мг}$  в сутки.

**Правила изменения доз иммуносупрессивных препаратов после трансплантации поджелудочной железы или после сочетанной трансплантации поджелудочной железы**

Препараты	Правила коррекции доз
Циклоспорин или такролимус	<p>Целевые концентрации в крови должны быть достигнуты к 5–7 дню после операции</p> <p>В течение первых 4 нед после трансплантации доза корректируется по результатам лекарственного мониторинга не реже 2 раз в неделю. Изменение дозы должно проводиться не более чем на 25% для циклоспорина и 50% для такролимуса</p> <p>При 1,5–2 кратном превышении верхней границы рекомендованного диапазона концентрации допустим пропуск одного приема препарата с последующим снижением дозы</p> <p>Нельзя одновременно снижать дозу циклоспорина или такролимуса и преднизолона, это повышает риск развития острого отторжения</p> <p>Необходимо оценивать уровень сывороточного креатинина и концентрацию циклоспорина и такролимуса через 2–3 дня после каждого изменения дозы препарата</p>
Преднизолон	<p>Снижение дозы начинают через 2 нед после трансплантации при условии достижения и стабильности целевой концентрации циклоспорина или такролимуса</p> <p>Дозу обычно снижают на 2,5 мг за один раз (возможно снижение на 5 мг при приеме такролимуса). Когда доза снижена до 10 мг, дальнейшее снижение проводят по 2,5 мг в неделю</p> <p>Чем ниже поддерживающая доза, тем больший период времени должен</p>



	<p>проходить до следующего снижения</p> <p>Нельзя одновременно снижать дозу циклоспорина или такролимуса и преднизолона</p> <p>Необходимо контролировать уровень сывороточного креатинина и концентрацию циклоспорина или такролимуса через 2–3 дня после и перед каждым изменением дозы препарата</p> <p>При снижении дозы преднизолона можно ожидать повышение концентрации такролимуса</p>
Микофенолаты	<p>Снижение дозы показано только в случае появления побочных гематологических или желудочно-кишечных побочных эффектов</p> <p>При плохой переносимости суточная доза может быть разбита на 3–4 приема</p> <p>Дозу уменьшают на 30–50%</p> <p>При ярко выраженных побочных эффектах препарат может быть безопасно отменен на срок до месяца (только в случае, если в протокол иммуносупрессии входят глюкокортикоиды)</p>

### Прекращение иммуносупрессии

Снижение ранней и отдаленной смертности после трансплантации органов сегодня является в большой степени результатом понимания того, когда следует минимизировать или прекратить иммуносупрессию даже ценой потери трансплантата. Прекращение иммуносупрессии может быть необходимым у пациентов с жизнеугрожающей инфекцией или опухолями. Пациентов с прогрессивно ухудшающейся функцией трансплантата, несмотря на проведенное в полном объеме лечение отторжения, лучше возобновить инсулинотерапию и диализ, удалив трансплантаты, и поставить в лист ожидания новых органов. Если трансплантаты не удаляются, нужно *постепенно редуцировать иммуносупрессию*. При этом микофенолаты исключаются сразу, дозы ингибиторов кальциневрина уменьшаются на 25% в неделю, а глюкокортикоидов снижаются постепенно до поддерживающей дозы 2,5–5 мг/сутки.

## **Лечение острого отторжения**

Ни один из применяемых режимов иммуносупрессии не исключает развития криза отторжения, вероятность которого наиболее высока в первые 3 месяца после трансплантации. Острое отторжение представляет собой результат иммунологического ответа реципиента на антигены донора. Данное состояние следует заподозрить при резком повышении уровня глюкозы крови, снижения панкреатической амилазы в моче и при повышении креатинина (на 20–25% от исходного уровня) в сочетании со снижением мочеотделения, уплотнением и болезненностью трансплантатов, а также лихорадкой. Представленные клинические симптомы обладают низкой чувствительностью и специфичностью и были характерны для ранее использовавшихся схем иммуносупрессии. По этой причине на первом этапе должны быть исключены другие причины дисфункции трансплантатов (сосудистые, урологические), а для подтверждения острого отторжения обязательно выполнение пункционной биопсии почки. Следует отметить, что в идеале биопсия всегда должна предшествовать лечению, поскольку это позволяет избежать гипердиагностики острого отторжения.

### **Лечение первого эпизода отторжения**

Первый эпизод острого отторжения в большинстве случаев носит характер острого клеточного отторжения и соответствует Banff I–II, чувствительного к глюкокортикоидам. Антитимоцитарные антитела позволяют купировать более 95% первых эпизодов отторжения. Несмотря на это, большинство протоколов предполагают в качестве терапии первой линии лечения острого отторжения пульс-терапию глюкокортикоидами. Это связано с большим удобством такой терапии, меньшими рисками развития побочных эффектов и меньшей стоимостью.

Высокодозная пульс-терапия глюкокортикоидами внутривенно позволяет купировать 75–80% эпизодов отторжения. Существуют несколько схем пульс-терапии, но нет убедительных доказательств того, что высокодозные внутривенные режимы (500–1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней) более эффективны, чем высокодозные пероральные (120–250 мг преднизолона в течение 3–5 дней). Следует учитывать, что подобная терапия может сопровождаться ростом существующей гипергликемии, требующий коррекции инсулинотерапией. Однако с точки зрения безопасности и переносимости терапии предпочтительно использовать метилпреднизолон в виде внутривенной инфузии в течение 30–60 мин. Поддерживающая доза глюкокортикоидов

может быть сохранена на прежнем уровне после завершения пульс-терапии, хотя некоторые протоколы предусматривают ее повышение с последующим быстрым снижением. Не показано постоянное повышение поддерживающей дозы глюкокортикоидов.

Эффективность пульс-терапии оценивается на 2–3-и сутки лечения по динамике восстановления уровней амилазы мочи (при дуоденоцистостомии) и креатинина. Считается, что на 5-е сутки после начала лечения уровень креатинина должен вернуться к исходному уровню или даже ниже от начала эпизода острого отторжения. Одновременно с проводимой терапией необходимо убедиться, что концентрация ингибиторов кальциневрина находится в пределах терапевтического диапазона. Если данное условие не соблюдено, необходима коррекция дозы препарата. Доза микофенолатов не должна быть ниже рекомендуемой. При развитии эпизода острого отторжения на фоне адекватной концентрации циклоспорина можно рассмотреть конверсию на такролимус. При отсутствии эффекта от лечения рекомендуется обязательное выполнение повторной пункционной биопсии на 4–5 сутки от начала лечения.

### **Лечение повторного и стероидрезистентного отторжения**

Метод выбора при терапии стероидрезистентного тяжелого клеточного отторжения (Banff IIВ–III) — назначение антител. Повторный эпизод острого отторжения представляет собой, как правило, тяжелое стероидрезистентное острое клеточное отторжение (Banff IIВ), требующее назначения препаратов поликлональных антител. Приблизительно в 50% случаев обнаруживаются признаки острого гуморального отторжения. Развитие повторного отторжения сопровождается ухудшением отдаленного прогноза для выживаемости трансплантатов.

Повторная пульс-терапия глюкокортикоидами может быть эффективной в лечении острых отторжений, однако назначать более двух курсов пульс-терапии перед применением антител не следует. Многие протоколы предполагают лечение антителами при всех повторных отторжениях, кроме тех, которые протекают благоприятно или развиваются как минимум через несколько недель после первого эпизода.

Некоторые протоколы рекомендуют начинать лечение антителами сразу, если не получено немедленного ответа на пульс-терапию, другие протоколы предлагают ожидать в течение нескольких дней. Если почечная функция быстро ухудшается, несмотря на пульс-терапию, следует немедленно начинать лечение антитимоцитарным иммуноглобулином.

Дозы, в которых антитимоцитарный глобулин применяется в лечении отторжения, могут быть выше по сравнению с индукционными, а длительность лечения должна составлять не менее 5–7 дней. В течение курса необходим контроль гематологических показателей и профилактическое применение ганцикловира в течение 2–3 нед. Перевод с циклоспорина на такролимус или добавление микофенолатов у пациентов, которые раньше не получали их, также могут быть показаны после повторных эпизодов отторжения.

### **Лечение гуморального (антитело-опосредованного) отторжения**

Термин «рефрактерное отторжение» применяется для определения отторжения, продолжающегося, несмотря на лечение глюкокортикоидами и антителами. Чаще всего оно имеет гуморальную природу. Лечение таких пациентов крайне сложно. Когда принимается решение о начале второго курса терапии антителами, следует взвешенно оценить тяжесть и потенциальную обратимость отторжения по данным биопсии, риски развития инфекционных осложнений и малигнизации, которые существенно повышаются в результате массивной противокризовой терапии, особенно если два курса назначаются с небольшим интервалом.

### **Поддерживающая иммуносупрессия**

Поддерживающая иммуносупрессия должна обеспечивать максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом поджелудочной железы, что определяется адекватностью подавления аллоиммунного ответа, с одной стороны, и минимизацией риска побочных эффектов иммунодепрессантов, с другой стороны. После успешной трансплантации поджелудочной железы или ее трансплантации в сочетании с почкой поддерживающая иммуносупрессивная терапия в подавляющем большинстве случаев включает три компонента, причем базисным препаратом, как правило, является ингибитор кальциневрина (циклоспорин или такролимус), в сочетании с микофенолатами, реже азатиоприном, и глюкокортикоидами в минимальной дозе. В последние годы для поддерживающей иммуносупрессии применяются также ингибиторы пролиферативного сигнала (ингибиторы mTOR).

В поздний период (более 6 мес) после трансплантации концентрацию такролимуса обычно поддерживают на уровне 6–9 нг/мл.

## Отмена и исключение глюкокортикоидов

На протяжении последних лет появились протоколы иммуносупрессии, предполагающие раннюю (в первые недели, чаще к 7-му дню) или позднюю (через 3–6 мес) отмену глюкокортикоидов, либо даже полный отказ от их применения. Отмену глюкокортикоидов, прекращение их приема в течение дней, недель или месяцев после трансплантации, необходимо отличать от исключения, когда глюкокортикоиды не назначаются вовсе. Следует подчеркнуть, что такие протоколы, как и в целом минимизация дозы глюкокортикоидов или даже их полная отмена, рекомендуются только при следующих условиях: проведение полноценной индукции антитимоцитарным глобулином, низкий иммунологический риск, хорошая функция одного ли обоих трансплантатов, использование в качестве базисного иммунодепрессанта такролимуса и отсутствие ранних эпизодов отторжения в течение первых 3 мес после трансплантации.

Есть основания полагать, что ранняя отмена глюкокортикоидов может быть более безопасной, чем поздняя. С другой стороны, быстрая отмена является более безопасной, чем полное исключение глюкокортикоидов. Так как большинство побочных эффектов глюкокортикоидов реализуется вследствие кумуляции высоких доз, которые назначались в ранний послеоперационный период, а также при высокодозной поддерживающей терапии, то представляется оправданным выполнять быструю отмену или применять низкодозовую поддерживающую терапию.

Очевидная польза отмены в отношении некоторых стероидобусловленных побочных эффектов (например, остеопороза, гиперлипидемии) была труднодоказуема, предположительно из-за того, что даже эти пациенты получали глюкокортикоиды в очень низких дозах. Отмена глюкокортикоидов у некоторых пациентов может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. В то же время после отмены глюкокортикоидов возможно отдаленное ухудшение функции трансплантата. Таким образом, риски и преимущества отмены глюкокортикоидов должны быть тщательно взвешены до того, как будут внесены изменения в протокол ведения конкретного пациента.

<b>Рекомендации (иммуносупрессивная терапия и лечение острого отторжения)</b>	<b>СР</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Рекомендуется начинать введение комплекса иммуносупрессивных препаратов до или во время трансплантации поджелудочной железы</li></ul>	<b>A</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется включать индукционную терапию биологическими агентами как часть стартового комплекса иммуносупрессивных препаратов</li> </ul>	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется чтобы IL2-RA были первоочередным средством в индукционной терапии</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется использовать комбинацию иммуносупрессивных лекарственных препаратов как поддерживающую терапию, включая CNi и антипролиферативный агент, с приемом или без приема кортикостероидов</li> </ul>	B
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применять такролимус как первоочередной ингибитор кальциневрина</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применять микофенолаты как первоочередной антипролиферативный агент</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Использовать самые низкие из запланированных доз иммуносупрессивных лекарственных препаратов к окончанию периода в 2–4 месяца после трансплантации, если не было острого отторжения</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется измерять уровень ИКН в крови (B) и предлагаем делать измерения, по крайней мере, в следующем режиме: <ul style="list-style-type: none"> <li>• через день в течение ближайшего послеоперационного периода до тех пор, пока целевые уровни не будут достигнуты (C);</li> <li>• изменения в назначенных препаратах или состоянии пациента может повлиять на уровни концентрации препаратов в крови (C); <ul style="list-style-type: none"> <li>• ухудшение функции почек может свидетельствовать о нефротоксичности препарата (C)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Целесообразно проводить мониторинг уровня mTORi</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется применять кортикостероиды для первоначального лечения острого клеточного отторжения.</li> </ul>	A
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуется добавлять или возобновлять назначение преднизона в качестве поддерживающей терапии для пациентов, которые не получают стероиды, но имеют эпизоды отторжения.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимо использовать лимфоцит-истошающие антитела для лечения острого клеточного отторжения, когда нет ответа на лечение кортикостероидами, а также для рецидивирующего острого клеточного отторжения.</li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лечение антитело-опосредованного острого отторжения возможно путем одной либо нескольких из следующих схем, с применением кортикостероидов или без них: <ul style="list-style-type: none"> <li>• плазмаферез;</li> <li>• внутривенное введение иммуноглобулинов;</li> <li>• анти-CD20 моноклональные антитела;</li> <li>• лимфоцит-истошающие антитела.</li> </ul> </li> </ul>	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Для пациентов, которые имеют эпизоды отторжения рекомендуется</li> </ul>	C

### **Ведение пациентов в отдалённом посттрансплантационном периоде**

При длительном наблюдении больных после трансплантации требуется мультидисциплинарный подход с участием врачей-хирургов, эндокринологов, нефрологов, физиологов, диетологов, психотерапевтов и др.

*Уровень доказательности С.*

Сами больные и лечащие врачи должны сознавать, что после трансплантации поджелудочной железы требуется пожизненное наблюдение специалистов.

Частота повторных визитов зависит от особенностей послеоперационного периода и количества времени, прошедшего после вмешательства.

*Уровень доказательности С.*

При неосложненном течении послеоперационного периода повторные посещения врача следует выполнять ежемесячно в течение первых 6 месяцев, и каждые 3-6 месяцев в последующее время после трансплантации.

*Уровень доказательности С.*

Повторные консультации и обследования могут проводиться чаще в случае развития осложнений или при наличии особенностей клинического или психосоциального статуса больного.

Наблюдение больных в отдаленном периоде после трансплантации поджелудочной железы осуществляется специалистами центра трансплантации в сотрудничестве с местными органами здравоохранения и социальной поддержки.

Местные органы здравоохранения должны проинформировать центр трансплантации в случаях:

- любой госпитализации больного в лечебное учреждение;

- изменений медикаментозной терапии, включая назначение любых антибактериальных, противогрибковых или противовирусных лекарственных средств;
- развития гипергликемии или сокращения суточного диуреза;
- подъема температуры до 38 °С в течение 2 суток;
- снижения веса более чем на 0.9-1.0 кг в неделю или на 2-2.5 кг в течение неопределенного периода времени;
- выполнение любых хирургических вмешательств;
- пневмонии или любых инфекционных заболеваний органов дыхания;
- боли в животе;
- появления тошноты, рвоты или диареи;
- клинических признаков нарушения мозгового кровообращения, обморока или изменений когнитивного (ментального) статуса.

Помимо плановых амбулаторных визитов реципиенты должны быть в плановом порядке госпитализированы для проведения детального клинического обследования каждые 1 -2 года.



## Список литературы

1. Lauria M.W., Figueiro J.M., Machado L.J. Metabolic long-term follow-up of functioning simultaneous pancreas-kidney transplantation versus pancreas transplantation alone: insights and limitations. *Transplantation*, 89, 2010, p.83-87.
2. Everly M.J. Pancreas transplant in the United States: an analysis of the UNOS registry. *Clin. Transplant*, 2009, p.75-81.
3. Young B.Y., Gill J., Huang E., Takemoto S.K. Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type I diabetics: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin J Am Soc Nephrol*. 4, 2009, p.845-852.
4. Waki K., Kadowaki T. An analysis of long-term survival from the OPTN/UNOS Pancreas Transplant Registry. *Clin. Transplant*, 2007, p.9-17.
5. Robertson R. Patient selection for and immunological issues relating to kidney-pancreas transplantation in diabetes mellitus. *UpToDate*. 2006.
6. Bloom R.D., Goldberg L.R., Wang A.Y., Faust T.W., Kotloff R.M. An overview of solid organ transplantation. *Clin Chest Med*. 2005; 26(4), p.529-43.
7. Coppelli A., Giannarelli R., Vistoli F. The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 28, 2005, p.1366-1370.
8. American Diabetes Association. Pancreas transplantation in type I diabetes. *Diabetes Care*.2004; 27:S105.
9. Bolton W.K. Renal physicians association clinical practice guideline: appropriate patient preparation for renal replacement therapy: guideline number 3. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(5), p.1406-10.
10. Venstrom J.M., McBride M.A., Rother K.I. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 290, 2003, p.2817- 2823.
11. Hakim N. Stratta R, Gray D. Pancreas and islet transplantation. Oxford University Press, 2002, p.378.
12. International Pancreas Transplant Registry. Midyear update for 2001/ Department of Surgery, University of Minnesota, Mineapolis, 2001, v.13 (№1), p. 23.
13. Ojo A.O., Meier-Kriesche H.U., Hanson J.A. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation*, 71, 2001, p.82-90.

14. Tydén G., Bolinder J., Solders G. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation*, 67, 1999, p.645-648.
15. Allen R. Pancreas transplantation. In: Forsythe JLR, ed. *A companion to specialist surgical practice – Transplantation surgery*. London: Saunders, 1998, p.167-202/
16. Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland D.E. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 339, 1998, p.69-75.
17. McCauley J/ Evaluation of the potential renal allograft recipient. Stamford: Appleton & Lange, 1997, p.43-72.
18. Robertson R.P., Sutherland D.E., Kendall D.M. Metabolic characterization of long-term successful pancreas transplants in type 1 diabetes. *J Investig. Med*.1996, p.549-555.